

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁 (JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報 (A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開2002-371059 (P2002-371059 A)	Japan Unexamined Patent Publication 2002- 371059 (P2002-371059A)
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成14年12月26日 (2002. 12. 26)	Heisei 14*December 26* (2002.12.26)

Public Availability

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成14年12月26日 (2002. 12. 26)	Heisei 14*December 26* (2002.12.26)

Technical

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
メラニン凝集ホルモン拮抗剤	MELANIN COHESION HORMONE ANTAGONIST
(51)【国際特許分類第7版】	(51) [International Patent Classification, 7th Edition]
C07D209/08	C07D209/08
A61K 31/404	A61K 31/404
31/454	31/454
31/47	31/47
31/4725	31/4725
31/538	31/538
31/541	31/541
31/55	31/55
31/551	31/551
A61P 3/00	A61P 3/00
3/04	3/04
5/02	5/02
9/10 101	9/10 101
9/12	9/12
43/00 111	43/00 111
123	123
C07D215/12	C07D215/12

215/14	215/14
223/16	223/16
265/36	265/36
401/06	401/06
401/12	401/12
401/14	401/14
403/12	403/12
405/06	405/06
405/12	405/12
405/14	405/14
413/06	413/06
413/12	413/12
【FI】	[FI]
C07D209/08	C07D209/08
A61K 31/404	A61K 31/404
31/454	31/454
31/47	31/47
31/4725	31/4725
31/538	31/538
31/541	31/541
31/55	31/55
31/551	31/551
A61P 3/00	A61P 3/00
3/04	3/04
5/02	5/02
9/10 101	9/10 101
9/12	9/12
43/00 111	43/00 111
123	123
C07D215/12	C07D215/12
215/14	215/14
223/16 A	223/16 A
B	B
Z	Z
265/36	265/36

401/06

401/06

401/12

401/12

401/14

401/14

403/12

403/12

405/06

405/06

405/12

405/12

405/14

405/14

413/06

413/06

413/12

413/12

【請求項の数】

[Number of Claims]

40

40

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

100

100

【テーマコード(参考)】

[Theme Code (For Reference)]

4C0314C0344C0564C0634C0864C204

4C0314C0344C0564C0634C0864C204

【Fターム(参考)】

[F Term (For Reference)]

4C031 BA02 BA06 4C034 DQ01 4C056 DC01
EA01 EA07 EB01 EB03 EC02 EC07 EC16
ED03 4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC10
CC14 CC15 CC19 CC29 CC34 CC54 CC64
CC73 CC75 CC81 DD03 DD06 DD07 DD10
DD11 DD12 DD15 DD17 DD19 DD25 DD54
EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13
BC21 BC28 BC30 BC32 BC38 BC49 BC50
BC54 BC73 BC74 BC88 GA02 GA07 GA08
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA45
ZA70 ZC04 ZC35 ZC41 4C204 BB01 BB09
DB01 EB01 FB21 GB13

4C031 BA 02 BA 06 4C034 DQ01 4C056 DC01 EA01 EA07
EB01 EB03 EC 02 EC 07 EC 16 ED03 4C063 AA01 AA03
BB04 BB09 CC10 CC14 CC15 CC19 CC29 CC34 CC54
CC64 CC73 CC75 CC81 DD03 DD06 DD07 DD10 DD11
DD12 DD15 DD17 DD19 DD25 DD54 EE01 4C086 AA01
AA02 AA03 AA04 BC 13 BC 21 BC 28 BC 30 BC 32 BC 38
BC 49 BC 50 BC 54 BC 73 BC 74 BC 88 GA02 GA07 GA08
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA45 ZA70 ZC04
ZC35 ZC41 4C204 BB01 BB09 DB01 EB01 FB21 GB 13

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願2001-145691(P2001-145691)

Japan Patent Application 2001- 145691 (P2001- 145691)

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成13年5月15日(2001. 5. 15)

Heisei 13*May 15* (2001.5.15)

Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願2000-148647(P2000-148647)

Japan Patent Application 2000- 148647 (P2000- 148647)

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平成12年5月16日(2000. 5. 16)

2000 May 16* (2000.5.16)

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願2001-116219(P2001-116219)

Japan Patent Application 2001- 116219 (P2001- 116219)

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平成13年4月13日(2001. 4. 13)

Heisei 13*April 13* (2001.4.13)

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000002934

000002934

【氏名又は名称】

[Name]

武田薬品工業株式会社

**TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (DB
69-053-8228)**

【住所又は居所】

[Address]

大阪府大阪府中央区道修町四丁目1番1号

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 4-Chome
1-1**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

石原 雄二

Ishihara Yuji

【住所又は居所】

[Address]

兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号

Hyogo Prefecture Itami City Yamada 3-3-8

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

寺内 淳

Terauchi Atsushi

【住所又は居所】

[Address]

アメリカ合衆国ペンシルバニア州ピッツバーグ
市5701番センターアベニュー804号室United States of America Pennsylvania Pittsburgh
*5701*center Avenue 804**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

鈴木 伸宏

【住所又は居所】

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72)【発明者】

【氏名】

竹河 志郎

【住所又は居所】

茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟305号

(72)【発明者】

【氏名】

麻生 和義

【住所又は居所】

大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号

Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】

関口 陽 (外1名)

Abstract

(57)【要約】

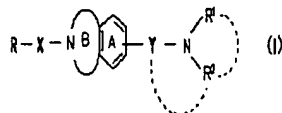
【課題】

肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】

式

【化1】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環

Suzuki Nobuhiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Oaza Yatabe 1077address 50

(72) [Inventor]

[Name]

Takekawa Shiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Umezono 2-5 3 Umezono Square Btower 305*

(72) [Inventor]

[Name]

Iinen * Kazuyoshi

[Address]

Osaka Prefecture Takatsuki City Kamihamuro 1-10 5- 307*

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100106323

[Patent Attorney]

[Name]

Sekiguchi * (1 other)

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

useful melanin cohesion hormone antagonist is offered as prevention and treatment agent etc of obesity .

[Means to Solve the Problems]

Formula

[Chemical Formula 1]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; asfor Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring

を;B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を;R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基等を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

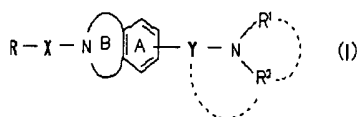
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



[式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを;Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を;R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項 2】

R が置換基を有していてもよい環状基であり、X が主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーであり、R¹ および R² が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R² が隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】

メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R^¹ and as for R^² identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group etc it shows], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula

[Chemical Formula 1]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R^¹ and R^² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R^¹ and R^² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R^² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim 2]

R being optionally substituted ring condition basis, X with spacer of the number of atoms 1 through 6 of main chain , shows hydrocarbon group R^¹ and R^² have been allowed to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or with nitrogen atom where R^¹ and R^² are adjacent is optionally substituted nitrogen-containing heterocycle formed?, With nitrogen atom and Y where R^² is adjacent agent . which is stated in Claim 1 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle

[Claim 3]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin

治療剤である請求項 1 記載の剤。

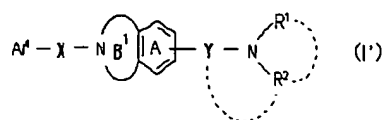
【請求項 4】

肥満症の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】

式

【化 2】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を;X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを;Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B¹ 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を;R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成していてもよい。ただし、X が CO であるとき、B¹ 環がそれぞれさらに置換基を有していてもよいアゼパンまたは 4,5-ジヒドロアゼピンでないか、または Ar¹ が置換基を有していてもよいピフェニリルでない。また、Y は -CO-(C(Ra)H)_{na}- (Ra は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、na は 1 ないし 10 の整数を示す)でなく、アミノ基で置換された 2 環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 6】

X が主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーであり、R¹ および R² が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R² が隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成する請求項 5 記載の化合物。

cohesion hormone

[Claim 4]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of obesity

[Claim 5]

Formula

[Chemical Formula 2]

compound or its salt . which is displayed with [In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ;as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B¹ ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded). However, when X is CO, B¹ ring is not, each one furthermore optionally substituted [azepan] or 4 and 5 -dihydroazepine or or Ar¹ is not the optionally substituted biphenyl . In addition, Y -CO- not to be a (C (Ra) H) _{na} - (As for Ra it has possessed hydrogen atom or substituent and good hydrocarbon group , the na shows integer of 1 or 10 .), does not have 2 -ring nitrogen-containing heterocycle where it is substituted with amino group .]

[Claim 6]

X with spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain , shows hydrocarbon group R¹ and R² have been allowed to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or with nitrogen atom where R¹ and R² are adjacent optionally substituted nitrogen-containing heterocycle is formed, or with nitrogen atom and Y where R² is adjacent compound . which is stated in Claim 5 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded)

【請求項 7】

Ar¹ で示される環状基が芳香族基である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

芳香族基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および 5 ないし 10 員芳香族複素環から選ばれる 2 または 3 個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

X および Y で示されるスペーサーが、-O-; -S-; -CO-; -SO-; -SO₂-; -NR⁸- (R⁸ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルを示す); および置換基を有していてもよい 2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 10】

X が CO である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 11】

Y が置換基を有していてもよい C₂₋₆ アルケニレンである請求項 5 記載の化合物。

【請求項 12】

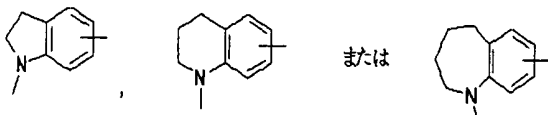
式

【化 3】



で表される基が、

【化 4】



である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 13】

R¹ と R² とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求

[Claim 7]

compound . which is stated in Claim 5 where cyclic group which is shown with Ar¹ is aromatic group

[Claim 8]

aromatic group , carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and 2 or 3 which are chosen from 5 or 10 -member aromatic heterocycle compound . which is stated in Claim 7 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is formed with

[Claim 9]

spacer which is shown with X and Y ,
-O-; -S-; -CO-; -SO-; -SO₂-; -NR⁸-
(R⁸ C₁₋₆alkyl , halogenation which hydrogen atom , halogenation is possible to be done C₁₋₆alkyl -carbonyl , halogenation which is possible to be done shows C₁₋₆alkyl sulfonyl which is possible to be done.); and 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent compound . which is stated in the Claim 5 which is a bivalent group which consists of

[Claim 10]

compound . which is stated in Claim 5 where X is CO

[Claim 11]

compound . which is stated in Claim 5 where Y is optionally substituted C₂₋₆alkenylene

[Claim 12]

Formula

[Chemical Formula 3]

So group which is displayed,

[Chemical Formula 4]

So compound . which is stated in Claim 5 which is

[Claim 13]

With nitrogen atom where R¹ and R² are adjacent compound . which is stated in

項 5 記載の化合物。

【請求項 14】

R¹ および R² が C₁₋₆ アルキルである請求項 5 記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 5 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 16】

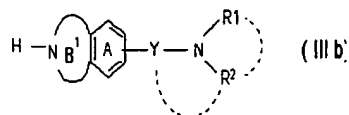
請求項 5 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 17】

式: Ar¹-X-L (IIb)

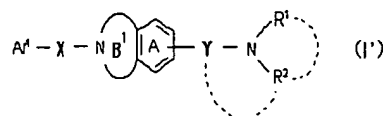
[式中、L は脱離基を、その他の記号は請求項 5 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

【化 5】



[式中の記号は請求項 5 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

【化 6】

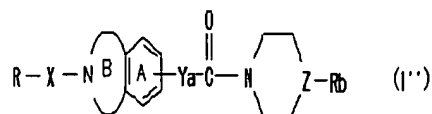


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 18】

式

【化 7】



[式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を; X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを; Ya

Claim 5 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle

[Claim 14]

compound, which is stated in Claim 5 where R¹ and R² are C₁₋₆ alkyl

[Claim 15]

Containing compound or its salt which is stated in Claim 5, pharmaceutical composition, which becomes

[Claim 16]

prodrug, of compound which is stated in Claim 5

[Claim 17]

Type: Ar¹-X-L (IIb)

compound or its salt and formula which are displayed with [In Formula, as for L leaving group, as for other signal the same meaning as Claim 5 statement it shows]

[Chemical Formula 5]

compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as Claim 5 statement] it designates that it reacts as feature, formula

[Chemical Formula 6]

manufacturing method, of compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above]

[Claim 18]

Formula

[Chemical Formula 7]

compound or its salt, which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or

は主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;ZはCHまたはNを;Rbは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Yaはアミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 19】

Rが水素原子である請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

Yaが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ ($w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を示す)である請求項 18 記載の化合物。

【請求項 21】

ZがCHである請求項 18 記載の化合物。

【請求項 22】

Rbが置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである請求項 18 記載の化合物。

【請求項 23】

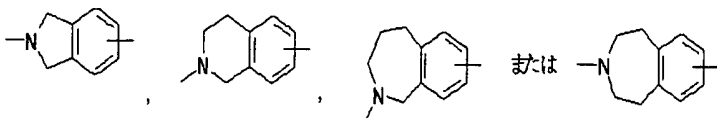
式

【化 8】



で表される基が、

【化 9】



である請求項 18 記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 18 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 18 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 26】

main chain or spacer of 10; as for Ya spacer of number of atoms 1 to 5 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; as for Z CH or N; as for Rb the hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent is shown. However, Ya does not have 2 -ring nitrogen-containing heterocycle where it is substituted with amino group .]

[Claim 19]

compound . which is stated in Claim 18 where R is hydrogen atom

[Claim 20]

Ya - compound . which is stated in Claim 18 which is a $(CH_{2})_{w1}CO(CH_{2})_{w2}-$ (As for $w1$ and $w2$ integer of 0 to 5 , at same time $w1+w2$ shows 0 to 5 .)

[Claim 21]

compound . which is stated in Claim 18 where Z is CH

[Claim 22]

compound . which is stated in Claim 18 where Rb is optionally substituted C_{6-14} aryl

[Claim 23]

Formula

[Chemical Formula 8]

So group which is displayed,

[Chemical Formula 9]

So compound . which is stated in Claim 18 which is

[Claim 24]

Containing compound or its salt which is stated in Claim 18, pharmaceutical composition . which becomes

[Claim 25]

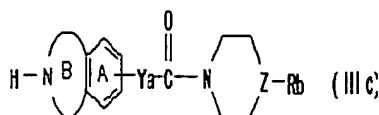
prodrug . of compound which is stated in Claim 18

[Claim 26]

式: R-X-L (IIa)

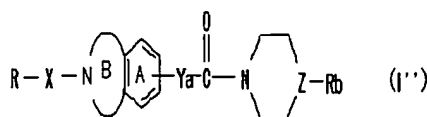
[式中、L は脱離基を、その他の記号は請求項 18 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

【化 10】



[式中の記号は請求項 18 記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

【化 11】

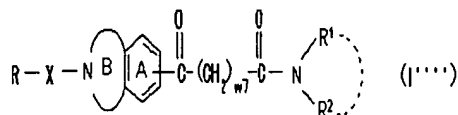


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 27】

式

【化 12】



[式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を; X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを; A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を; B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を; w7 は 0 ないし 4 の整数を; R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 28】

請求項 27 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

Type: R-X-L (IIa)

compound or its salt and formula which are displayed with [In Formula, as for L leaving group, as for other signal the same meaning as Claim 18 statement it shows]

[Chemical Formula 10]

compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as Claim 18 statement] it designates that it reacts as feature, formula

[Chemical Formula 11]

manufacturing method of compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above]

[Claim 27]

Formula

[Chemical Formula 12]

compound or its salt, which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle; as for w7 integer of 0 or 4; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle.]

[Claim 28]

Containing compound or its salt which is stated in Claim 27, pharmaceutical composition, which becomes

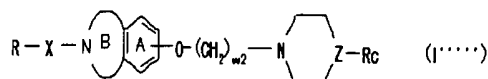
【請求項 29】

請求項 27 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 30】

式

【化 13】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;w2は0ないし5の整数を;ZはCHまたはNを;Rcは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 31】

ZがCHである請求項 30 記載の化合物。

【請求項 32】

Rcが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである請求項 30 記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 30 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 30 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 35】

摂食抑制剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 36】

請求項 1 記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

【請求項 37】

式

【化 14】

[Claim 29]

prodrug . of compound which is stated in Claim27

[Claim 30]

Formula

[Chemical Formula 13]

compound or its salt . which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; asfor A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore the optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; as for w2 integer of 0 to 5 ; as for the Z CH or N; as for Rc optionally substituted hydrocarbon group is shown.]

[Claim 31]

compound . which is stated in Claim30 where Z is CH

[Claim 32]

compound . which is stated in Claim30 where Rc is optionally substituted C₆₋₁₄aryl

[Claim 33]

Containing compound or its salt which is stated in Claim30, pharmaceutical composition . whichbecomes

[Claim 34]

prodrug . of compound which is stated in Claim30

[Claim 35]

agent . which is stated in Claim 1 which is a feeding deterrent

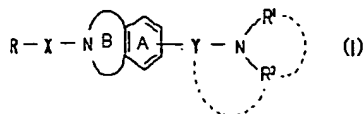
[Claim 36]

pharmaceutical . which becomes combining at least 1 kind which is chosen from the melanin cohesion hormone antagonist and diabetes treatment drug , hypertension treatment drug and arteriosclerosis treatment drug which are stated in Claim 1

[Claim 37]

Formula

[Chemical Formula 14]

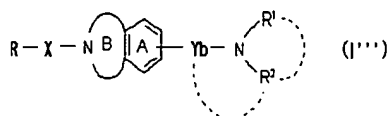


[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。

【請求項 38】

式

【化 15】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(Ra)H)_{na}-(Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す)でない。]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与す

prevention or treatment method . of disorder which originates in melanin cohesion hormone which designates that effective amount of compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle] is prescribed to mammal as feature, in said mammal

【Claim 38】

Formula

【Chemical Formula 15】

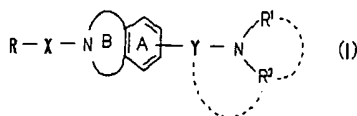
prevention or treatment method . of obesity which designates that effective amount of compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Yb spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded), R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . However, Yb-CO- is not (C(Ra)H)_{na} (As for Ra it has possessed

ることを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

【請求項 39】

メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式

【化 16】

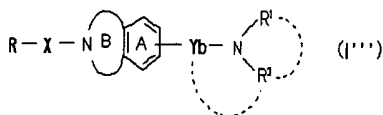


[式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を; X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を; B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を; R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の使用。

【請求項 40】

肥満症の予防・治療剤を製造するための、式

【化 17】



[式中、R は水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を; X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを; Yb は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を; B 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を; R¹ および R² は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成しても

hydrogen atom or substituent and good hydrocarbon group , the na shows integer of 1 or 10.) .] is prescribed to mammal as feature,in said mammal

[Claim 39]

Formula in order to produce prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone

[Chemical Formula 16]

Use of compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R^¹ and R^² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R^¹ and R^² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R^² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle].

[Claim 40]

Formula in order to produce prevention and treatment agent of obesity

[Chemical Formula 17]

Use of compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Yb spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R^¹ and R^² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R^¹ and R^² with nitrogen atom

よく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Yb は $-\text{CO}-(\text{C}(\text{Ra})\text{H})_{na}-$ (Ra は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、na は 1 ないし 10 の整数を示す) でない。] で表される化合物またはその塩の使用。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。

そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。

近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。

肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。

また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。

一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【0003】

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール (mazindol) が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。

なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCH と略

which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded), $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. However, Yb $-\text{CO}-$ is not $(\text{C}(\text{Ra})\text{H})^{_{na}}$ (As for Ra it has possessed hydrogen atom or substituent and good hydrocarbon group, the na shows integer of 1 or 10.).] .

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention regards useful melanin cohesion hormone antagonist as prevention and treatment agent etc of the obesity .

[0002]

[Prior Art]

It is a behavior which feeding behavior cannot include human lack for themany organism .

Because of that, when abnormality is caused to feeding behavior , deviation occurs in normal life activity , when it is connected to disorder is many.

Recently, attendant upon change of meal environment , obesity is becoming societal problem .

obesity has been informed widely also that arthritis and ache are brought furthermore not only it is a serious risk factor of diabetes , hypertension , arteriosclerosis or other lifestyle disease , by fact that weight gain gives excessive burden to knee or other joints .

In addition, potential population which desires reduced amount with diet boom etc, it is many.

On one hand, also hyperphagia or other feeding disorder where genetic or stress or other neurologic disease etc occurs with cause is reported large number .

[0003]

Because of that, prevention and treatment agent of obesity or developmental research of feeding deterrent is advanced for a long time actively, mazindol (mazindol) is marketed as central anorexigenic drug .

On one hand, appetite regulation factor which is represented in leptin is being many discovered recently, development of new antiobesity drug or anorexigenic drug which controls function of these appetite regulation factor is advanced.

As for melanin cohesion hormone (Below, MCH there are

記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。

さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。

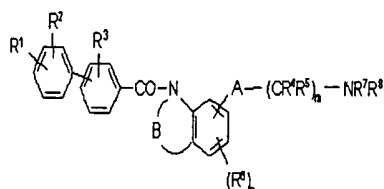
これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だ MCH 拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0004】

アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

1)特表平 10-504315 には、5-HT_{1D} アンタゴニスト活性を有する式

【化 18】



〔式中、R¹ は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、COC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、アシル、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、CHO、SR⁹、SOR⁹、SO₂R⁹、SO₂NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、CO₂NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹、(CH₂)_pCO₂C₁₋₆ アルキル、CO₂(CH₂)_pOR¹⁰、CONHNR¹⁰R¹¹、NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰CO₂R¹¹、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、CR¹⁰=NOR¹¹、CNR¹⁰=NOR¹¹(ここに、R¹⁰および R¹¹は独立して水素または C₁₋₆ アルキルであり、p は 1 ないし 4 である)であり、R² および R³ は独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、アシ

also times when you briefly describe.), with hormone of hypothalamus derivation, it is known even among them that it possesses appetite accentuation effect .

Furthermore, daily conduct is normality of in spite, in comparison with normal mouse , feeding amount significantly to decrease MCH knock-out mouse , it is reported at same time that also body weight is light, [Nature (Nature) , 396 volumes, 670 page , 1998].

If from these things, MCH antagonist is possible, it is expected that it becomes anorexigenic drug or antiobesity drug which is superior, but compound , especially nonpeptide type compound which still possesses MCH antagonist action is not known.

[0004]

As amine derivative , compound below is known.

1) In Japanese Publication of International Patent Application 10-504315, formula which it possesses 5-HT_{1D} antagonist activity

[Chemical Formula 18]

In Formula, as for R¹, with hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , COC₁₋₆ alkyl , C₁₋₆ alkoxy , hydroxy , hydroxy C₁₋₆ alkyl , hydroxy C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl , C₃₋₆ cycloalkyl , C₃₋₆ cycloalkenyl , C₁₋₆ alkoxy , acyl , nitro , trifluoromethyl , cyano , CHO , SR⁹ , SOR⁹ , SO₂R⁹ , SO₂NR¹⁰R¹¹ , CO₂R¹⁰ , NR¹⁰SO₂R¹¹ , CONR¹⁰R¹¹ , CO₂NR¹⁰R¹¹ , CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹ , (CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹ , (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alkyl , CO₂(CH₂)_pOR¹⁰ , CONHNR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰R¹¹ , NR¹⁰CO₂R¹¹ , NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹ , CR¹⁰=NOR¹¹ , CNR¹⁰=NOR¹¹ (here , R¹⁰ and R¹¹ are independent of each other and are hydrogen or C₁₋₆ alkyl , p is 1 to 4) and R² and R³ are independent of each other and are hydrogen , halogen , C₁₋₆ alkyl

ル、アリール、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル、 CO_2R^{10} 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ (ここに、 R^{10} および R^{11} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)であり; R^4 および R^5 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり; R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり; R^7 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、または結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 1 または 2 個の複素原子を含有する所望により置換されていてもよい 5 ないし 7 員複素環を形成し;A は酸素、 $S(O)_q$ (ここに、 q は 0、1 または 2 である)、 $CR^4=CR^5$ または CR^4R^5 (ここに、 R^4 および R^5 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)であるか、または A は NR^{12} (ここに、 R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルである)であり;B は $(CR^{13}R^{14})_q$ (ここに、 q は 2、3 または 4 であり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)であるか、または B は $(CR^{13}R^{14})_r-D$ (ここに、 r は 0、1 または 2 であり、D は酸素、硫黄または $CR^{13}=CR^{14}$ である)であり; m は 1 ないし 4 であり;および n は 1 または 2 を意味する] で示される化合物またはその塩が記載されている。具体例としては、1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルビフェニル-4-カルボニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1H-インドールや 1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルビフェニル-4-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-6-(3-ジメチルアミノプロピル)-5-エトキシ-1H-インドールなどが記載されている。

[0005]

2)特表平 9-506885(WO95/17398)には、5-HT_{1D} アンタゴニスト活性を有する式

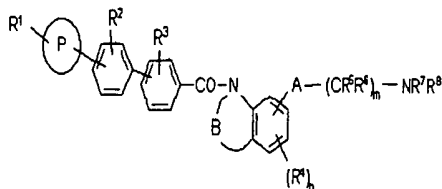
[化 19]

$NR^{10}CO^{2₂}R^{11¹¹}$,
 $NR^{10¹⁰}CONR^{10¹⁰}R^{11¹¹}$,
 $CR^{10¹⁰}=NOR^{11¹¹}$, $CNR^{10¹⁰}=NOR^{11¹¹}$ (Here, as for $R^{10¹⁰}$ and $R^{11¹¹}$ becoming independent, with the hydrogen or $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl, p is 1 to 4 .); as for $R^{2²}$ and the $R^{3³}$ becoming independent, with hydrogen, halogen, $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl, $C^{3-6₃₋₆}$ cycloalkyl, $C^{3-6₃₋₆}$ cycloalkenyl, $C^{1-6₁₋₆}$ alkoxy, acyl, aryl, acyloxy, hydroxy, nitro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl, $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl $OC^{1-6₁₋₆}$ alkyl, $CO^{2₂}R^{10¹⁰}$, $CONR^{10¹⁰}R^{11¹¹}$, $NR^{10¹⁰}R^{11¹¹}$ (Here, $R^{10¹⁰}$ and $R^{11¹¹}$ becoming independent, are hydrogen or $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl .); as for $R^{4⁴}$ and $R^{5⁵}$ becoming independent, with hydrogen or $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl ; as for $R^{6⁶}$, with hydrogen, halogen, hydroxy, $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl or $C^{1-6₁₋₆}$ alkoxy ; $R^{7⁷}$ and $R^{8⁸}$ becoming independent, hydrogen, $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl, aralkyl, or nitrogen atom which it has connected and becoming simultaneous, form optionally substitutable 5 to 7 member heterocycle 1 or 2 which is selected from oxygen, nitrogen or sulfur with desirewhere contains heteroatom atom and; A oxygen, S (O) $_q$ (Here, q is 0, 1 or 2 .), is the $CR^{4⁴}=CR^{5⁵}$ or $CR^{4⁴}R^{5⁵}$ (Here, $R^{4⁴}$ and $R^{5⁵}$ becoming independent, are hydrogen or $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl .) or, or as for A with $NR^{12¹²}$ (Here, $R^{12¹²}$ is hydrogen or $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl .); B is $(CR^{13¹³}R^{14¹⁴})_q$ (Here, as for q with 2, 3 or 4, as for $R^{13¹³}$ and $R^{14¹⁴}$ becoming independent, it is a hydrogen or a $C^{1-6₁₋₆}$ alkyl .), or or as for B with $(CR^{13¹³}R^{14¹⁴})_r-D$ (Here, as for r with 0, 1 or 2, as for D it is a oxygen, sulfur or a $CR^{13¹³}=CR^{14¹⁴}$.); as for m ; and as for n means 1 or 2 the compound or its salt which] is shown is stated with 1 to 4 . As embodiment, 1 - (4' -acetamide methyl -2'-methylbiphenyl -4- carbonyl) - 5 -chloro -2, 3- dihydro -6- (2 -dimethylamino ethoxy) - 1 H-indole and 1 - (4' -acetamide methyl -2'-methylbiphenyl -4- carbonyl) - 2 and 3-dihydro -6- (3 -dimethylaminopropyl) - 5 -ethoxy -1H-indole etc are stated.

[0005]

2) In Japanese Publication of International Patent Application 9-506885 (WO 95/17398), formula which it possesses 5 -HT_{1D} antagonist activity

[Chemical Formula 19]

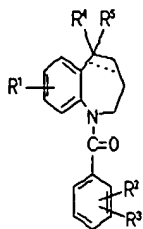


In Formula, as for P with 5 to 7 member heterocycle which contain heteroatom of 1 or 3 it is selected from oxygen , nitrogen or sulfur ; as for R¹, R² and R³, becoming independent,; as for R⁴, it is a hydrogen , halogen , hydroxy , C₁₋₆alkyl or a C₁₋₆alkoxy with hydrogen , halogen , C₁₋₆alkyl , C₃₋₆cycloalkyl , C₃₋₆cycloalkenyl , C₁₋₆alkoxy , acyl , aryl , acyloxy , hydroxy , nitro , trifluoromethyl , cyano , CO₂R⁹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹ (Here, R⁹, R¹⁰ and R¹¹, becoming independent, are hydrogen or C₁₋₆alkyl .) .) With; as for R⁵ and R⁶ becoming independent,; the R⁷ and R⁸ becoming independent, hydrogen , C₁₋₆alkyl , aralkyl , or nitrogen atom which those have connected and becoming simultaneous, form optionally substitutable 5 to 7 member heterocycle with hydrogen or C₁₋₆alkyl 1 or 2 which is selected from the oxygen , nitrogen or sulfur with desire where contains heteroatom ; A is oxygen , S (O) _n (Here, n is 0, 1 or 2.), or or A is NR¹² (Here, R¹² is hydrogen or C₁₋₆alkyl .), or as for A with CR⁵=CR⁶ or CR⁵R⁶ (Here, R⁵ and R⁶ becoming independent, are hydrogen or C₁₋₆alkyl .); as for m with 1 to 4 ; as for n; as for B - is (CR¹³R¹⁴) _q- (Here, as for q with 2, 3 or 4, as for R¹³ and R¹⁴ becoming independent, it is a hydrogen or a C₁₋₆alkyl .) with 1 or 2 or or as for B means (CR¹³R¹⁴) _r-D (Here, as for r with 0, 1 or 2, as for D it is a oxygen , sulfur or a CR¹³=CR¹⁴.) compound or its salt which is shown is stated. As embodiment , [7 - (2-dimethylamino ethoxy) - 6-methoxy -3, 4- dihydro -2H-quinoline -1- yl] - [2'- methyl -4'- (5-methyl -1, 2, 4-oxadiazole -3- yl) biphenyl -4- yl] [metanon] and [7 - (3-dimethylaminopropyl) - 6-methoxy -3, 4- dihydro -2H-quinoline -1- yl] - [2'- methyl -4'- (5-methyl -1, 2, 4-oxadiazole -3- yl) biphenyl -4- yl] [metanon] etc is stated.

【0006】

3)特開平 6-211800 には、バソプレシン拮抗活性あるいはオキシトシン拮抗活性を有する式

【化 20】



〔式中 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基、置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル低級アルコキシ基を示す。 R^4 は水素原子、基- NR^6R^7 (R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するベンゾイル基を示す。)、低級アルケニルオキシ基、水酸基置換低級アルキル基、基-O-CO- ANR^8R^9 (A は低級アルキレン基を示す。 R^8 及び R^9 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また R^8 及び R^9 はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5-6 員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。)、基-O- R^{10} (R^{10} はアミノ酸残基を示す。)、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキリデン基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、基- $ACONR^{11}R^{12}$ (A は前記に同じ。 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、ピペリジン環上にフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基、カルバモイル置換低級アルキル基、ピリジル置換低級アルキル基、ピリジル基、基- $ANR^{39}R^{40}$ (A は前記に同じ。 R^{39} 及び R^{40} は、同一又は異なって、水素原子又は水酸基を有することのある低級アルキル基を示す。また R^{39} 及び R^{40} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5-6 員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。)、ピラジ

【0006】

3) In Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-211800, formula which possesses vasopressin antagonistic activity or oxytocin antagonistic activity

[Chemical Formula 20]

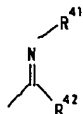
{ $R^{¹}$ in Formula shows amino carbonyl lower alkoxy group which has fact that it possesses lower alkyl group as amino lower alkoxy group, carboxy substitution lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy group or substituent which has times when it possesses group which is chosen from group which becomes lower alkyl group and lower alkanoyl group as the hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, lower alkanoyl oxy group, substituent. As for $R^{⁴}$ amino substitution lower alkylidene group, basis which has the times when it possesses lower alkyl group hydrogen atom, basis - $NR^{⁶}R^{⁷}$ ($R^{⁶}$ and $R^{⁷}$ show benzoyl group which possesses halogen atom as substituent on alike or different, hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkenyl group or phenyl ring.), lower alkenyl oxy group, hydroxyl group substitution lower alkyl group, basis-O-CO- $ANR^{⁸}R^{⁹}$ (A shows lower alkylene group. $R^{⁸}$ and $R^{⁹}$ show alike or different, hydrogen atom or lower alkyl group. In addition $R^{⁸}$ and $R^{⁹}$ with nitrogen atom which these connect through nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 6 - member ring may form saturated or unsaturated heterocycle without minding. On said heterocycle, lower alkyl group optionally substitutable.), basis -O- $R^{¹⁰}$ ($R^{¹⁰}$ shows amino acid residue.), lower alkoxy carbonyl substitution lower alkylidene group, lower alkoxy carbonyl substituted lower alkyl group, carboxy substituted lower alkyl group, basis - $ACONR^{¹¹}R^{¹²}$ (As for A same to description above. As for $R^{¹¹}$ and $R^{¹²}$, bipyridinyl group, carbamoyl substituted lower alkyl group, pyridyl substituted lower alkyl group, pyridyl group, basis which has times when it possesses phenyl lower alkyl group on lower alkyl group, piperidine ring which has times when it possesses alike or different, hydrogen atom, hydroxy group - $ANR^{³⁹}R^{⁴⁰}$ (As for A same to description above. $R^{³⁹}$ and

ン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピラジニル置換低級アルキル基、ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル置換低級アルキル基、ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリジニル置換低級アルキル基、又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5-7 員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルケニル基、オキシラニル置換低級アルキル基、カルバモイル置換低級アルキル基、置換基として水酸基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群より選ばれた基を 1-2 個有する低級アルキル基又はピロリジニルカルボニル低級アルキル基が置換していてもよい。)、基- $OACONR^{23}R^{24}$ (A は前記に同じ。 R^{23} 及び R^{24} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、ペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるペリジニル基又は基-B-NR^{23A}R^{24A}(式中 B は低級アルキレン基を示す。 R^{23A} 及び R^{24A} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また R^{23A} 及び R^{24A} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5-6 員環の飽和の複素環を形成してもよい。))を示す。 R^{23} 及び R^{24} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5-7 員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基が置換していてもよい。)、ピロリジン環上に低級アルコキシカルボニル基を有するピロリジニルカルボニル低級アルコキシ基、低級アルコキシ置換低級アルカノイルオキシ基、基- $BOCOANR^{25}R^{26}$ (A は前記に同じ。B は低級アルキレン基を示す。 R^{25} 及び R^{26} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキリデン基、基- $OANR^{27}R^{28}$ (A は前記に同じ。 R^{27} 及び R^{28} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカ

$R^{>40}$ show lower alkyl group which has fact that it possesses alike or different, hydrogen atom or hydroxy group. In addition $R^{>39}$ and $R^{>40}$ with nitrogen atom which these connect through nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 6 -member ring may form heterocycle of saturated without minding. On said heterocycle, lower alkyl group optionally substitutable.), On pyrazine ring on pyrazinyl substituted lower alkyl group, pyrrole ring which has times when it possesses the lower alkyl group as substituent phenyl group which has fact that it possesses the halogen atom on pyrrolidinyl substituted lower alkyl group, or phenyl ring which has times when it possesses lower alkyl group as substituent is shown on pyrrolyl substituted lower alkyl group, pyrrolidine ring which has times when it possesses lower alkyl group as substituent. In addition $R^{>11}$ and $R^{>12}$ with nitrogen atom which these connect through nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 7 -member ring may form heterocycle of saturated without minding. On said heterocycle, group which becomes amino group which has times when it possesses hydroxy group and lower alkyl group as phenyl group, cyano substituted lower alkyl group, lower alkenyl group, oxiranyl substituted lower alkyl group, carbamoyl substituted lower alkyl group, substituent which has the fact that it possesses halogen atom on amino group, lower alkoxy carbonyl substituted lower alkyl group, phenyl ring which has times when it possesses group which is chosen from group which becomes lower alkyl group and lower alkanoyl group as lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, substituent lower alkyl group or pyrrolidinyl carbonyl lower alkyl group which 1 - 2 possesses group which is chosen optionally substitutable.), basis - $OACONR^{>23}R^{>24}$ (As for A same to description above. $R^{>23}$ and $R^{>24}$ bipyridinyl group or basis which has times when it possesses lower alkyl group on alike or different, hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl substituted lower alkyl group, carboxy substituted lower alkyl group, piperidine ring -B-NR^{>23A}R^{>24A} show (B in Formula shows lower alkylene group. $R^{>23A}$ and $R^{>24A}$ show alike or different, hydrogen atom or lower alkyl group. In addition $R^{>23A}$ and $R^{>24A}$ with nitrogen atom which these connect through nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 6 -member ring may form heterocycle of saturated without minding.). $R^{>23}$ and $R^{>24}$ with nitrogen atom which these connect through the nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 7 -member ring may form heterocycle of saturated without minding. On said heterocycle lower alkyl group optionally substitutable.), pyrrolidinyl carbonyl lower alkoxy group, lower alkoxy-substituted lower alkanoyl oxy group, basis which possesses lower alkoxy carbonyl group on the pyrrolidine ring - $BOCOANR^{>25}R^{>26}$ (As for A same

ルボニル基、基)

【化 21】



(R⁴¹ は水素原子又はシアノ基を示す。R⁴² は低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基を示す。)、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキルスルホニル基又は低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。

R²⁷ 及び R²⁸ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5~10 員環の単環もしくは二項環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。

該複素環上には、オキソ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基又は低級アルカノイルアミノ基が置換していてもよい。

)、シアノ基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ基もしくは水酸基を有する低級アルコキシ基、基-ANR²⁹R³⁰(A は前記に同じ。R²⁹ は水素原子又は低級アルキル基を示す。R³⁰ は低級アルケニル基、シクロアルキル基又は低級アルキニル基を示す。R²⁹ 及び R³⁰ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく 5~6 員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基

to description above. B shows lower alkylene group . R²⁵ and R²⁶ show alike or different , hydrogen atom or lower alkyl group .), as substituent -OANR²⁷R²⁸ (As for A same to description above. As for R²⁷ and R²⁸, amino thiocarbonyl group , basis which has timeswhen it possesses lower alkyl group as alike or different , hydrogen atom , lower alkyl group , lower alkenyl group , lower alkynyl group , lower alkyl sulfonyl group , substituent) }

[Chemical Formula 21]

(R⁴¹ shows hydrogen atom or cyano group . R⁴² shows amino group which has fact that it possesses the lower alkyl group as lower alkyl group or substituent .) amino substituted lower alkyl group which has fact that it possesses phenyl lower alkyl group , cyano substituted lower alkyl group , halogen atom substituted lower alkyl sulfonyl group or the lower alkyl group which has times when it possesses halogen atom as substituent is shown on carbamoyl group , lower alkoxy carbonyl group , cycloalkyl group , phenyl ring .

R²⁷ and R²⁸ with nitrogen atom which these connect through the nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 10 -member ring may form saturated or unsaturated heterocycle of monocycle or binary ring without minding.

On said heterocycle , oxo group , lower alkyl group , lower alkoxy carbonyl group , lower alkanoyl group or lower alkanoyl amino group optionally substitutable .

) On cyano group , cyano substituted lower alkyl group , phenyl ring lower alkoxy group , basis which possesses phenyl sulfonyloxy group or hydroxy group which have times when it possesses lower alkyl group as substituent -ANR²⁹R³⁰ (As for A same to description above. R²⁹ shows hydrogen atom or lower alkyl group . R³⁰ shows lower alkenyl group , cycloalkyl group or lower alkynyl group . R²⁹ and R³⁰ with nitrogen atom which these connect through the nitrogen atom or oxygen atom or 5 - 6 -member ring may form heterocycle of saturated without minding. On said heterocycle , amino carbonyl group which has times when it possesses the lower alkyl group as amino group , lower alkyl sulfonyl group , lower alkoxy carbonyl group or substituent which has times when it

として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。)、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ置換低級アルキル基、フタルイミド置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキリデン基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、イミダゾリル置換低級アルキル基、1,2,4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、1,2,3,4-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1,2,3,5-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1,2,3,4-テトラゾリル置換低級アルキル基、1,2,3,5-テトラゾリル置換低級アルキル基、1,2,4-トリアゾリル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、ピリジルチオ置換低級アルコキシ基、ピリミジン環上に低級アルキル基を有することのあるピリミジニルチオ置換低級アルコキシ基、イミダゾリルチオ置換低級アルコキシ基、ピリジルスルフィニル置換低級アルコキシ基、ピリジルスルホニル置換低級アルコキシ基、イミダゾリルスルフィニル置換低級アルコキシ基又はイミダゾリルスルホニル置換低級アルコキシ基を示す。

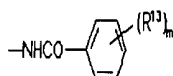
R⁵ は水素原子又は水酸基を示す。

R⁴ と R⁵ とは、一緒になってオキソ基を形成してもよい。

R² は水素原子、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。

R³ は基

【化 22】



(R¹³ は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、低級アルキル基、ピペラジン環の 4 位に低級アルカノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アルコキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジニル低級アルコキシ基、1,2,4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルコキシ基を示す。m は 0 又は 1~3 の整数を示す。フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びニトロ基からなる群より選ばれた基を 1~3 個有するフェニル低級アルカノイルアミノ基、基)

possesses group which is chosen from group which becomes lower alkyl group, lower alkanoyl group, lower alkyl group and lower alkanoyl group optionally substitutable.), pyrimidinyl thio substitution lower alkoxy group, imidazolyl thio substitution lower alkoxy group, pyridyl sulfinyl substitution lower alkoxy group, pyridyl sulfonyl substitution lower alkoxy group, imidazolyl sulfinyl substitution lower alkoxy group or imidazolyl sulfonyl substitution lower alkoxy group which has times when it possesses lower alkyl group on phenyl sulfonyloxy substituted lower alkyl group, phthalimide substituted lower alkyl group, cyano substitution lower alkylidene group, halogen atom substituted lower alkyl group, imidazolyl substituted lower alkyl group, 1, 2, 4-triazolyl substitution lower alkoxy group, 1, 2, 3, 4-tetrazolyl substitution lower alkoxy group, 1, 2, 3, 5-tetrazolyl substitution lower alkoxy group, 1, 2, 3, 4-tetrazolyl substituted lower alkyl group, 1, 2, 3, 5-tetrazolyl substituted lower alkyl group, 1, 2, 3, 4-tetrazolyl substituted lower alkyl group, 1, 2, 4-triazolyl substituted lower alkyl group, carboxy substitution lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy group, pyridyl thio substitution lower alkoxy group, pyrimidine ring which has times when it possesses lower alkyl group as substituent is shown on the phenyl ring.

R⁵ shows hydrogen atom or hydroxy group.

R⁴ and R⁵, becoming simultaneous, it is possible to form oxo group.

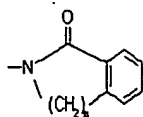
R² hydrogen atom, lower alkyl group, hydroxy group, halogen atom or shows lower alkoxy group.

As for R³ basis

[Chemical Formula 22]

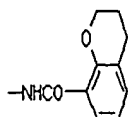
(R¹³ shows amino substitution lower alkoxy group which has fact that it possesses lower alkyl group as ureido substitution lower alkoxy group or substituent which has times when it possesses bipyridinyl lower alkoxy group, 1, 2, 4-triazolyl substitution lower alkoxy group, lower alkyl group which possesses lower alkanoyl amino group on piperazinyl lower alkoxy group, imidazolyl substitution lower alkoxy group, piperidine ring which possesses lower alkanoyl group in 4 position of halogen atom, hydroxy group, carbamoyl group, lower alkyl group, piperazine ring. m shows integer of 0 or 1~3. On phenyl ring from group which consists of halogen atom, lower alkoxy group, lower alkyl group and nitro group as substituent phenyl lower alkanoyl amino group, basis which 1 - 3 possesses group which is chosen)

【化 23】



(n は 1 又は 2 を示す)又は基

【化 24】

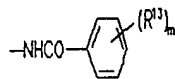


を示す。

ベンゾアセピン骨格の 4,5 位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示すものとする。

ただし R¹ が水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴ が水素原子、基-NR⁶R⁷(R⁶ 及び R⁷ は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するベンゾイル基以外の前記 R⁶ 及び R⁷ を示す。)、基-O-CO-ANR⁸R⁹(A は前記に同じ。R⁸ 及び R⁹ は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、水酸基置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基又は基-O-A-NR²⁷R²⁸(A は前記に同じ。R²⁷ 及び R²⁸ は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示し、R⁵ が水素原子又は水酸基を示すか又は R⁴ と R⁵ が一緒になってオキシ基を示し、更に R³ が基

【化 25】



を示す場合には、R¹³ はカルバモイル基、ピペラジン環の 4 位に低級アルカノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アルコキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジニル低級アルコキシ基、1,2,4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基又は低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基でなければならない。

[Chemical Formula 23]

(n shows 1 or 2 .) Or basis

[Chemical Formula 24]

It shows.

Connection between carbon of 4 and 5 position of [benzoasepin] skeleton show the single bond or double bond .

However R¹ to show hydrogen atom or halogen atom , R⁴ hydrogen atom , basis -NR⁶R⁷ (R⁶ and R⁷ show aforementioned R⁶ and R⁷ other than benzoyl group which possesses halogen atom as substituent on the phenyl ring .),basis -O-CO-ANR⁸R⁹ (As for A same to description above. R⁸ and R⁹ show alike or different, hydrogen atom or lower alkyl group .), hydroxyl group substitution lower alkyl group , carboxy substitution lower alkoxy group , lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy group orbasis -O-A-NR²⁷R²⁸ to show (As for A same to description above. R²⁷ and R²⁸ show alike or different , hydrogen atom or lower alkyl group .), R⁵ showing hydrogen atom or hydroxy group or or the R⁴ and R⁵ becoming simultaneous and to show oxo group , furthermore R³ basis

[Chemical Formula 25]

When it shows, R¹³ must be ureido substitution lower alkoxy group which has times when it possesses bipyridinyl lower alkoxy group , 1, 2, 4- triazolyl substitution lower alkoxy group or the lower alkyl group which possesses lower alkanoyl amino group on piperazinyl lower alkoxy group , imidazolyl substitution lower alkoxy group , piperidine ring which possesses lower alkanoyl group in 4 position of carbamoyl group , piperazine ring .

] で表される化合物またはその塩が記載されている。

具体例としては、N-[4-[[7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルベンズアミドなどが記載されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

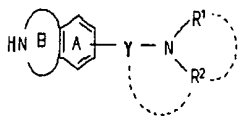
肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化 26】



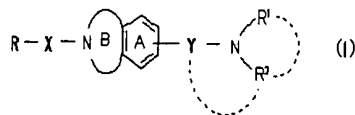
(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式:R-X-(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は、

1) 式

【化 27】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有し

] With compound or its salt which is displayed is stated.

As embodiment, N- [4 - [[7 - [3 - (dimethylamino) propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -1- yl] carbonyl] phenyl] - 2 -methylbenzamide etc are stated.

[0007]

[Problems to be Solved by the Invention]

Being useful as prevention and treatment agent etc of obesity, it is superior in the oral absorbancy, at same time development of safe melanin cohesion hormone antagonist is desired.

[0008]

[Means to Solve the Problems]

As for these inventors result and formula which did diligent investigation concerning compound which possesses MCH antagonist action

[Chemical Formula 26]

In compound which is displayed with (signal in Formula shows same meaning as description above.), fact that it possesses MCH antagonist action where derivative which introduces group which is displayed with type:R-X- (signal in Formula shows same meaning as description above.) is superior was discovered, the this invention was completed.

[0009]

As for namely, this invention,

1) Formula

[Chemical Formula 27]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle;

いてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤;

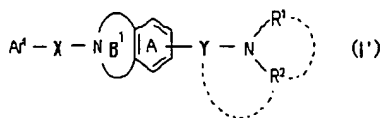
2) R が置換基を有していてもよい環状基であり、X が主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^2 が隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記 1) 記載の剤;

3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記 1) 記載の剤;

4) 肥満症の予防・治療剤である前記 1) 記載の剤;

5) 式

【化 28】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を; X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を; B^1 環はさらに置換基を有していてもよい 5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環を; R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成していてもよい。ただし、X が CO であるとき、 B^1 環がそれぞれさらに置換基を有していてもよいアゼパンまたは 4,5-ジヒドロアゼピンでないか、または Ar^1 が置換基を有していてもよいビフェニルでない。また、Y は

$R^{¹}$ and $R^{²}$ show identical or different hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle], melanin cohesion hormone antagonist ; which becomes

2) R being optionally substituted ring condition basis, X with spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain, shows hydrocarbon group $R^{¹}$ and $R^{²}$ have been allowed to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or with nitrogen atom where the $R^{¹}$ and $R^{²}$ are adjacent is optionally substituted nitrogen-containing heterocycle formed?, With nitrogen atom and Y where $R^{²}$ is adjacent the description above 1 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle) agent ; which is stated

3) Description above 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone) agent ; which is stated

4) Description above 1 which is a prevention and treatment agent of obesity) agent ; which is stated

5) Formula

[Chemical Formula 28]

compound or its salt ; which is displayed with [In Formula, as for $Ar^{¹}$ optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ;as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for $B^{¹}$ ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; $R^{¹}$ and $R^{²}$ show identical or different hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded). However, when X is CO, $B^{¹}$ ring is not, each one furthermore optionally

-CO-(C(Ra)H)_{na}- (Ra は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を、na は 1 ないし 10 の整数を示す)でなく、アミノ基で置換された 2 環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩;

6)X が主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーであり、R¹ および R² が同一または異なって水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とが隣接する窒素原子とともに置換基を有しているもよい含窒素複素環を形成するか、R² が隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有しているもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成する前記 5)記載の化合物;

7)Ar¹ で示される環状基が芳香族基である前記 5)記載の化合物;

8)芳香族基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および 5 ないし 10 員芳香族複素環から選ばれる 2 または 3 個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である前記 7)記載の化合物;

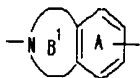
9)X および Y で示されるスペーサーが、-O-;-S-;-CO-;-SO₂-;-SO₂-;-NR⁸- (R⁸ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-スルホニルを示す);および置換基を有しているもよい 2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である前記 5)記載の化合物;

10)X が CO である前記 5)記載の化合物;

11)Y が置換基を有しているもよい C₂₋₆ アルケニレンである前記 5)記載の化合物;

12)式

【化 29】



で表される基が、

substituted [azepan] or 4 and 5 -dihydroazepine or or Ar^¹ is not the optionally substituted biphenyl. In addition, Y -CO- not to be a (C(Ra)H)_{_{na}}- (As for Ra it has possessed hydrogen atom or substituent and good hydrocarbon group, the na shows integer of 1 or 10.), does not have 2 -ring nitrogen-containing heterocycle where it is substituted with amino group.]

6) X with number of atoms 1 of main chain or spacer of 10, shows hydrocarbon group R^¹ and R^² have been allowed to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or with nitrogen atom where R^¹ and R^² are adjacent optionally substituted nitrogen-containing heterocycle is formed, or with nitrogen atom and Y where R^² is adjacent description above 5 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded)) compound; which is stated

7) Description above 5 where cyclic group which is shown with the Ar^¹ is aromatic group) compound; which is stated

8) aromatic group, carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and 2 or 3 which are chosen from 5 or 10 -member aromatic heterocycle description above 7 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is formed with) compound; which is stated

9) spacer which is shown with X and Y, -O-;-S-;-CO-;-SO₂-;-SO₂-;-NR^⁸- (R^⁸ C_{₁₋₆} alkyl, halogenation which hydrogen atom, halogenation is possible to be done C_{₁₋₆} alkyl -carbonyl, halogenation which is possible to be done shows C_{₁₋₆} alkyl sulfonyl which is possible to be done.); and 1 through 3 which is chosen from C_{₁₋₆} acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent description above 5 which is a bivalent group which consists of) compound; which is stated

10) Description above 5 where X is CO) compound; which is stated

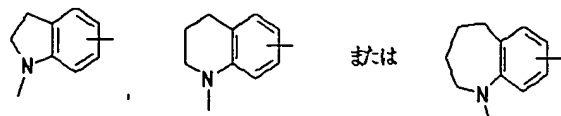
11) Description above 5 where Y is optionally substituted C_{₂₋₆} alkenylene) compound; which is stated

12) Formula

[Chemical Formula 29]

So group which is displayed,

【化 30】



[Chemical Formula 30]

である前記 5)記載の化合物;

13) R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記 5)記載の化合物;

14) R^1 および R^2 が C_{1-6} アルキルである前記 5)記載の化合物;

15)前記 5)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物;

So description above 5 which is) compound ; which is stated

13) With nitrogen atom where $R^{¹}$ and $R^{²}$ are adjacent the description above 5 which forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle) compound ; which is stated

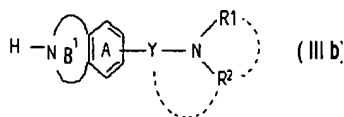
14) Description above 5 where $R^{¹}$ and $R^{²}$ are the C_{1-6} alkyl) compound ; which is stated

15) Description above 5) Containing compound or its salt which is stated, the pharmaceutical composition ; which becomes

16) 前記 5) 記載の化合物のプロ		ドラッグ;		
16) Description above 5) professional of compound which is stated		drug ;		
17) 式	: Ar1-X-L (IIb)			
17) Formula	:Ar1- X-L (IIb)			

同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

Same meaning is shown] with compound or its salt and formula which are displayed



【化 31】

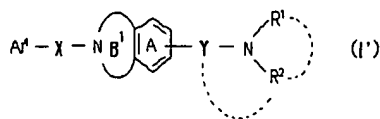
[Chemical Formula 31]

[式中の記号は前記 5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows description above 5) same meaning as statement] it designates that it reacts as feature, formula

【化 32】

[Chemical Formula 32]

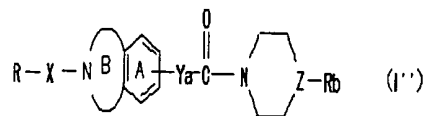


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法;

manufacturing method ; of compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above]

18)式

【化 33】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Yaは主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;ZはCHまたはNを;Rbは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Yaはアミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩;

19)Rが水素原子である前記18)記載の化合物;

20)Yaが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ ($w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を示す)である前記18)記載の化合物;

21)ZがCHである前記18)記載の化合物;

22)Rbが置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである前記18)記載の化合物;

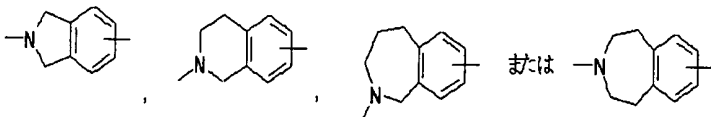
23)式

【化 34】



で表される基が、

【化 35】



である前記18)記載の化合物;

24)前記18)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物;

18) Formula

[Chemical Formula 33]

compound or its salt ; which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Ya spacer of number of atoms 1 to 5 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; as for Z CH or N; as for Rb the hydrocarbon group which is possible to have possessed hydrogen atom or substituent is shown. However, Ya does not have 2 -ring nitrogen-containing heterocycle where it is substituted with amino group .]

19) Description above 18 where R is hydrogen atom) compound ; which is stated

20) Ya - description above 18 which is a $(CH_{w1}CO(CH_2)_{w2}-)$ (As for $w1$ and $w2$ integer of 0 to 5 , at same time $w1+w2$ shows 0 to 5 .)) compound ; which is stated

21) description above 18 where Z is CH) compound ; which is stated

22) Description above 18 where Rb is optionally substituted C_{6-14} aryl) compound ; which is stated

23) Formula

[Chemical Formula 34]

So group which is displayed,

[Chemical Formula 35]

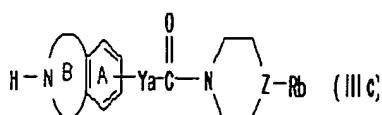
So description above 18 which is) compound ; which is stated

24) Description above 18) Containing compound or its salt which is stated, the pharmaceutical composition ; which becomes

25) 前記18)記載の化合物のプロ				ドラッグ;		
25) Description above 18) professional of compound which is stated				drug ;		
26) 式	:	R-X-L (IIa)				
26) Formula	:	R-X-L (IIa)				

と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

With same meaning is shown] with compound or its salt and formula which are displayed



【化 36】

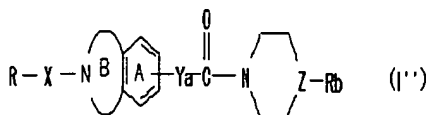
[Chemical Formula 36]

[式中の記号は前記 18)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows description above 18) same meaning as statement] it designates that it reacts as a feature, formula

【化 37】

[Chemical Formula 37]



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法;

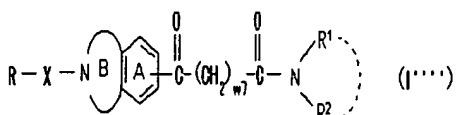
manufacturing method ; of compound or its salt which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above]

27) 式

27) Formula

【化 38】

[Chemical Formula 38]



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;w7は0ないし4の整数を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。]で表される化合物またはその

compound or its salt ; which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; as for w7 integer of 0 or 4; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally

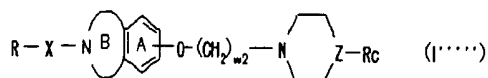
塩;

28)前記 27)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物;

29)前記 27)記載の化合物のプロドラッグ;

30)式

【化 39】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;w2は0ないし5の整数を;ZはCHまたはNを;Rcは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩;

31)ZがCHである前記 30)記載の化合物;

32)Rcが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである前記 30)記載の化合物;

33)前記 30)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物;

34)前記 30)記載の化合物のプロドラッグ;

35)摂食抑制剤である前記 1)記載の剤;

36)前記 1)記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬;

37)式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンの起因する疾患の予防または治療方法;

38)式

【化 40】

substituted nitrogen-containing heterocycle .]

28) Description above 27) Containing compound or its salt which is stated, the pharmaceutical composition ; which becomes

29) Description above 27) prodrug ; of compound which is stated

30) Formula

[Chemical Formula 39]

compound or its salt ; which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; asfor A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore the optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; as for w2 integer of 0 to 5 ; as for the Z CH or N; as for Rc optionally substituted hydrocarbon group is shown.]

31) Description above 30 where Z is CH) compound ; which is stated

32) Description above 30 where Rc is optionally substituted C₆₋₁₄aryl) compound ; which is stated

33) Description above 30) Containing compound or its salt which is stated, the pharmaceutical composition ; which becomes

34) Description above 30) prodrug ; of compound which is stated

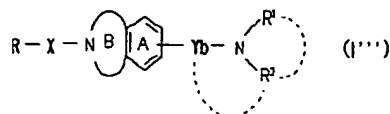
35) Description above 1 which is a feeding deterrent) agent ; which is stated

36) Description above 1) pharmaceutical ; which becomes combining at least 1 kind which is chosen from melanin cohesion hormone antagonist and diabetes treatment drug , hypertension treatment drug and the arteriosclerosis treatment drug which are stated

37) prevention or treatment method ; of disorder which originates in melanin cohesion hormone which designates that effective amount of compound or its salt which is displayedwith Formula (I) is prescribed to mammal as feature, in said mammal

38) Formula

[Chemical Formula 40]



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を;Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを;Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を;B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(Ra)H)_{na}-(Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す)でない。]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法;

39)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用;

40)肥満症の予防・治療剤を製造するための、式(I')で表される化合物またはその塩の使用;などに関する。

[0010]

RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。

該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

[0011]

prevention or treatment method ; of obesity which designates that effective amount of compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for R hydrogen atom , halogen atom or optionally substituted ring condition basis; as for X number of atoms 1 of bond or main chain or spacer of 10; as for Yb spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for A ring furthermore optionally substituted benzene ring ; as for B ring furthermore optionally substituted 5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle ; R¹ and R² show identical or different hydrogen atom , optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group , or R¹ and R² with nitrogen atom which is adjacent are possible to form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle (piperidine is excluded), R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . However, Yb -CO- is not (C(Ra)H)_{na} (As for Ra it has possessed hydrogen atom or substituent and good hydrocarbon group , the na shows integer of 1 or 10.).] is prescribed to mammal as feature, in said mammal

39) Use of compound or its salt which is displayed, with Formula (I) in order to produce prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone ;

40) Use of compound or its salt which is displayed, with type (I') in order to produce prevention and treatment agent of obesity ; such as it regards.

[0010]

In "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar¹ you can list the aromatic group , nonaromatic ring hydrocarbon group , nonaromatic heterocyclic group etc "cyclic group " as.

Here, you can list for example monocyclic aromatic group , condensed aromatic group , ring fusion aromatic group etc "aromatic group " as.

As said monocyclic aromatic group , you can list univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of option from monocyclic aromatic ring .

said "monocyclic aromatic ring " as, you can list for example benzene ring , 5 or 6 members aromatic heterocycle .

[0011]

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラゼンなどが挙げられる。

【0012】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-,3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-,4-または 5-チアゾリル、2-,4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または 5-ピリミジニル、1-,2-または 3-ピロリル、1-,2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0013】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。

該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0014】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香族複素環」の具体例として

"5 or 6 members aromatic heterocycle " As, you can list nitrogen atom , sulfur atom and 5 or 6 members aromatic heterocycle etc which include heteroatom one or more (for example 1~3) which is chosen from oxygen atom other than for example carbon atom .

Concretely, you can list thiophene , furan , pyrrole , imidazole , pyrazole , thiazole , isothiazole , oxazole , isoxazole , pyridine , pyrazine , pyrimidine , pyridazine , 1, 2, 4- oxadiazole , 1, 3, 4- oxadiazole , 1, 2, 4- thiadiazole , 1, 3, 4- thiadiazole , furazan etc.

【0012】

As embodiment of "monocyclic aromatic group ", phenyl , 2- or you can list 3 -thienyl , 2- , 3- or 4 -pyridyl , 2- or 3 -furil , 2- , 4- or 5 -thiazolyl , 2- , 4- or 5 -oxazolyl , 1- 3- or 4 -pyrazolyl , 2- pyrazinyl , 2- , 4- or 5 -pyrimidinyl , 1- , 2- or 3-pyrrolyl , 1- , 2- or 4 -imidazolyl , 3- or 4 -pyridazinyl , 3- isothiazolyl , 3- isooxazolyl , 1, 2, 4- oxadiazole -5-yl , 1, 2, 4- oxadiazole -3- yl etc.

【0013】

"condensed aromatic group " As, univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of the option from condensed polycyclic (preferably 2 or 4 rings systems, furthermore preferably 2 or 3 cyclic) aromatic ring is shown.

said "condensed polycyclic aromatic ring " as, you can list condensed polycyclic aromatic hydrocarbon , condensed polycyclic aromatic heterocycle etc.

said "condensed polycyclic aromatic hydrocarbon " as, for example carbon number 9 or you can list condensed polycyclic (2 or 3 cyclic) aromatic hydrocarbon (Such as example and naphthalene , indene , fluorene , anthracene) etc of 14.

【0014】

said "condensed polycyclic aromatic heterocycle " as, condensed polycyclic aromatic heterocycle etc of 9 or 14 members and preferably 9 or 10 member who include one or more (for example 1~4) can list heteroatom which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom , sulfur atom and oxygen atom .

"condensed polycyclic aromatic heterocycle " furthermore is preferably 10-member condensed polycyclic aromatic heterocycle .

As embodiment of "condensed polycyclic aromatic

は、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサントンなどが挙げられる。

【0015】

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル;2-ナフチル;2-,3-,4-,5-または8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル;1-,2-,4-または5-イソインドリル;1-,5-または6-フタラジニル;2-,3-または5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフランニル;2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0016】

「環集芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【0017】

「環集芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニリル;3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ベンゾフランニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ベンズオキサゾリル

heterocycle", you can list benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzisothiazole, naphtho [2 and 3 -b] thiophene, isoquinoline, quinoline, indole, quinoxaline, phenanthridine, phenothiazine, phenoxazine, phthalazine, naphthyridine, quinazoline, cinnoline, carbazole, ;be -carboline, acridine, phenazine, phthalimide, thioxanthene etc.

【0015】

As embodiment of "condensed aromatic group", you can list 1-naphthyl;2-naphthyl;2-,3-,4-,5- or 8-quinolyl;1-,3-,4-,5-,6-,7- or 8-isoquinolyl;1-,2-,3-,4-,5-,6- or 7-indolyl;1-,2-,4- or 5-iso indolyl;1-,5- or 6-phthalazinyl;2-,3- or 5-quinoxaliny;2-,3-,4-,5- or 6-benzofuranyl;2-,4-,5- or 6-benzo thiazolyl;1-,2-,4-,5- or 6-benzimidazolyl etc.

【0016】

"ring fusion aromatic group", aromatic ring of 2 or more (preferably 2 or 3) being directly connected with the single bond, means basis which excludes hydrogen atom 1 of option from the aromatic ring assembly where number of connections which connect directly ring 1 is smaller than quantity of ring system.

As said aromatic ring assembly, for example carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 (Such as example and benzene, naphthalene) and 5 or 10-member 2 or 3 which are chosen from (preferably 5 or 6 members) aromatic heterocycle you can list the aromatic ring assembly etc which is formed with (preferably 2).

2 or 3 which are chosen from for example benzene, naphthalene, pyridine, pyrimidine, thiophene, furan, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, quinoline, isoquinoline, indole, benzothiophene, benzoxazole, benzothiazole and benzofuran as example where aromatic ring assembly is desirable, you can list aromatic ring assembly where consists of aromatic ring.

【0017】

As embodiment of "ring fusion aromatic group", 2-,3- or 4-biphenyl;3-(1-naphthyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl;3-(2-naphthyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl;3-(2-benzofuranyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl;3-phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-yl;3-(2-benz oxazolyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl;3-(3-indolyl)-1,2 and 4-oxadiazole

ル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;4-フェニルチアゾール-2-イル;4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル;4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;5-フェニル-イソチアゾール-4-イル;5-フェニルオキサゾール-2-イル;4-(2-チエニル)フェニル;4-(3-チエニル)フェニル;3-(3-ピリジル)フェニル;4-(3-ピリジル)フェニル;6-フェニル-3-ピリジル;5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル;4-(2-ナフチル)フェニル;4-(2-ベンゾフラニル)フェニル;4,4'-テルフェニル;5-フェニル-2-ピリジル;2-フェニル-5-ピリミジニル;4-(4-ピリジル)フェニル;2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル;5-フェニル-2-フリル;4-(2-フリル)フェニルなどが挙げられる。

【0018】

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および 5 ないし 10 員芳香族複素環から選ばれる 2 または 3 個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基(好ましくは 2-,3-または 4-ビフェニル;6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

【0019】

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【0020】

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基が挙げられる。

-5-yl ;3- (2-indolyl) - 1, 2 and 4-oxadiazole -5-yl ;4- phenyl thiazole -2- yl ;4- you can list (2-benzofuranyl) thiazole -2- yl ;4- phenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;5-phenyl -isothiazole -4- yl ;5-phenyl oxazole -2- yl ;4- (2-thienyl) phenyl ;4- (3-thienyl) phenyl ;3- (3-pyridyl) phenyl ;4- (3-pyridyl) phenyl ;6-phenyl -3- pyridyl ;5-phenyl -1, 3, 4- oxadiazole -2- yl ;4- (2-naphthyl) phenyl ;4- (2-benzofuranyl) phenyl ;4, 4'-terphenyl ;5-phenyl -2- pyridyl ;2- phenyl -5-pyrimidinyl ;4- (4-pyridyl) phenyl ;2- phenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;2, 4- biphenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;3- phenyl -isoxazole -5-yl ;5-phenyl -2- furil ;4- (2-furil) phenyl etc.

【0018】

Before, "carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and 2 or 3 which are chosen from 5 or 10-member aromatic heterocycle basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is formed with (preferably 2-, 3- or such as 4-biphenyl; 6-phenyl -3- pyridyl, 5-phenyl -2- pyridyl)" is desirable even in "aromatic group" which was inscribed.

【0019】

"nonaromatic ring hydrocarbon group" As, you can list for example $C_{3-8}/\text{cycloalkyl}$, $C_{3-8}/\text{cycloalkenyl}$ etc.

Here, you can list cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl etc as embodiment of $C_{3-8}/\text{cycloalkyl}$.

As embodiment of $C_{3-8}/\text{cycloalkenyl}$, you can list cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl etc.

Before, $C_{3-8}/\text{cycloalkyl}$ is desirable even in "nonaromatic ring hydrocarbon group" which was inscribed, the cyclohexyl is desirable especially.

【0020】

"nonaromatic heterocyclic group" As, you can list for example monocyclic nonaromatic heterocyclic group, condensed polycyclic nonaromatic heterocyclic group etc.

said "monocyclic nonaromatic heterocyclic group" as, you can list univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of option from monocyclic nonaromatic heterocyclic group.

該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。

「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)非芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。

該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンズチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(好ましくはピペリジノ;ピペラジニル;ピロリジニルなど)」が好ましい。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」は、好ましくは芳香族基、さらに好ましくは単環式芳香族基(好ましくはフェニル、ピロリルなど)または環集合芳香族基(好ましくはビフェニルなど)である。

heterocycle .

said "monocyclic nonaromatic heterocycle " as, nitrogen atom , sulfur atom and you can list 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocycle etc which includes heteroatom one or more (for example 1~3) which is chosen from oxygen atom otherthan for example carbon atom .

Concretely, you can list tetrahydrothiophene , tetrahydrofuran , pyrrolidine , imidazoline , imidazolidine , pyrazoline , pyrazolidine , tetrahydro thiazole , tetrahydro isothiazole , tetrahydro oxazole , tetrahydro isoxazole , piperidine , tetrahydropyridine , dihydropyridine , piperazine , morpholine , thiomorpholine , tetrahydro pyrimidine , tetrahydro pyridazine , hexamethylene imine etc.

"condensed polycyclic nonaromatic heterocyclic group " As, univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of the option from condensed polycyclic (preferably 2 or 4 rings systems, furthermore preferably 2 or 3 cyclic) nonaromatic heterocycle is shown.

said "condensed polycyclic nonaromatic heterocycle " as, condensed polycyclic nonaromatic heterocycle etc of 9 or 14 members and preferably 9 or 10 memberwho include one or more (for example 1~4) can list heteroatom which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom , sulfur atom and oxygen atom .

Concretely, you can list dihydro benzofuran , dihydro benzimidazole , dihydro benzoxazole , dihydro benzothiazole , dihydro benzisothiazole , dihydro naphtho [2 and 3 -b] thiophene , tetrahydroisoquinoline , tetrahydroquinoline , indoline , isoindoline , tetrahydro quinoxaline , tetrahydro phenanthridine , hexahydro phenothiazine , hexahydro phenoxazine , tetrahydro phthalazine , tetrahydro naphthyridine , tetrahydro quinazoline , tetrahydro cinnoline , tetrahydro carbazole , tetrahydro -;be -carboline , tetrahydro acridine , tetrahydro phenazine , tetrahydro thioxanthene etc.

Before, "5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably piperidino ;piperazinyl ;pyrrolidinyl) " is desirable even in "nonaromatic heterocyclic group " which was inscribed.

"cyclic group " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar¹ preferably aromatic group , furthermore preferably monocyclic aromatic group (Such as preferably phenyl , pyrrolyl) or is ring fusion aromatic group (It is desirable such as biphenyl) .

[0021]

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、

例えばオキシ、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ -C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₄ アリールオキシ-C₁₋₆ アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆ アルキル -C₆₋₁₄ アリール-C₂₋₆ アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C₁₋₆ アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

R および Ar¹ で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。

また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0022]

また、R および Ar¹ で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有して

[0021]

In "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar^¹

for example oxo ,

halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine) ,

C_{_{1- 3}}

alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy) , C_{_{1- 6}}alkyl , hydroxy -C_{_{1- 6}}alkyl , C_{₆₋₁₄}aryloxy -C_{_{1- 6}}alkyl which nitro , cyano , halogenation is possible to be done (Such as example and phenoxy methyl) , the C_{_{1- 6}}alkyl -C_{₆₋₁₄}aryl -C_{_{2- 6}}alkenyl (Such as example and methylphenyl ethenyl) , C_{_{3- 6}}cycloalkyl , halogenation which halogenation is possible to be done C_{_{1- 6}}alkoxy , halogenation which is possible to be done C_{_{1- 6}}alkyl thio , optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyl , hydroxy , optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryloxy , optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyloxy , optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl , amino , amino -C_{_{1- 6}}alkyl which is possible to be done (Such as example and aminomethyl , aminoethyl , aminopropyl , amino butyl) , mono C_{_{1- 6}}alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino) , di- C_{_{1- 6}}alkyl amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino) , mono C_{_{1- 6}}alkyl amino -C_{_{1- 6}}alkyl (Such as example and methylamino methyl , ethylamino methyl , propyl aminomethyl , isopropyl aminoethyl , butyl aminoethyl) , di- C_{_{1- 6}}alkyl amino -C_{_{1- 6}}alkyl (Such as example and dimethylamino methyl , diethyl aminomethyl , dipropyl aminomethyl , diisopropyl aminoethyl , dibutyl aminoethyl) , you can list optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino , optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group , acyl , acyl amino , acyloxy etc.

Above-mentioned substituent , 1 to 5 , preferably 1 through 3 it is possible to the substitutable position of cyclic group to have possessed "cyclic group " which is shown with the R and Ar^¹.

In addition , when number of substituents is 2 or more , each substituent may be being the same , differing.

[0022]

In addition , when "cyclic group " which is shown with R and Ar^¹ is nonaromatic ring hydrocarbon group or nonaromatic heterocyclic group , optionally substituted

いてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」および「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0023]

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。

具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル」において、 C_{1-6} アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」における C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0024]

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。

具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

[0025]

C_{6-14} aryl, optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group etc it is possible to have possessed said "cyclic group", as substituent.

Here, in later mentioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", "optionally substituted C_{6-14} aryl" and "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group" as, you can list those which it illustrates "substituent" as.

number of substituents is for example 1 through 3.

In addition, when number of substituents is 2 or more, each substituent may be being the same, differing.

[0023]

Description above "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{1-6} alkyl (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl) the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list methyl, chloromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2-bromoethyl, 2, 2, 2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, propyl, 3, 3, 3-trifluoropropyl, isopropyl, butyl, 4, 4, 4-trifluorobutyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5, 5, 5-trifluoropentyl, hexyl, 6, 6, 6-trifluorohexyl etc.

In aforementioned "hydroxy- C_{1-6} alkyl", as C_{1-6} alkyl, you can list C_{1-6} alkyl in the aforementioned "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done".

[0024]

Description above "halogenation C_{3-6} cycloalkyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{3-6} cycloalkyl (Such as example and cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4, 4-dichlorocyclohexyl, 2, 2, 3, 3-tetrafluorocyclopentyl, 4-chlorocyclohexyl etc.

[0025]

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0026】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0027】

前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「C₇₋₁₉ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。

なかでもベンジルなどが好ましい。

【0028】

前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」としては、

例えば、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、

ニトロ、

シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、

Description above "halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C₁₋₆alkoxy (Such as example and methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, 2, 2, 2- trifluoro ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4, 4, 4- trifluoro butoxy, isobutoxy, s -butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.

[0026]

Description above "halogenation C₁₋₆alkyl thio which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C₁₋₆alkyl thio (Such as example and methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, s-butyl thio, t- butyl thio) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example methylthio, difluoromethyl thio, trifluoromethyl thio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, 4, 4, 4- trifluoro butyl thio, pentyl thio, hexylthio etc.

[0027]

In aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", you can list for example benzyl, phenethyl, diphenylmethyl, triphenyl methyl, 1- naphthyl methyl, 2- naphthyl methyl, 2, 2- biphenyl ethyl, 3- phenyl propyl, 4- phenyl butyl, 5-phenyl pentyl etc "C₇₋₁₉aralkyl" as.

benzyl etc is desirable even among them.

[0028]

In aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", "substituent" as,

for example

halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine),

C₁₋₃alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy, ethylene dioxy),

nitro,

cyano,

halogenation C₁₋₆alkyl, which is possible to be done

ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、

ヒドロキシ、

アミノ、

モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、

ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、

アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、

モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)

done

halogenation C_{3-6} cycloalkyl, which is possible to be done

halogenation C_{1-6} alkoxy, which is possible to be done

halogenation C_{1-6} alkyl thio, which is possible to be done

hydroxy,

amino,

mono C_{1-6} alkyl amino (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino),

di- C_{1-6} alkyl amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino),

amino- C_{1-6} alkyl (Such as example and aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, amino butyl),

mono C_{1-6} alkyl amino- C_{1-6} alkyl (Such as example and methylamino methyl, ethylamino methyl, propyl aminomethyl, isopropyl aminoethyl, butyl aminoethyl), di- C_{1-6} alkyl amino- C_{1-6} alkyl (Such as example and dimethylamino methyl, diethyl aminomethyl, dipropyl aminomethyl, diisopropyl aminoethyl, dibutyl aminoethyl), C_{1-6} alkyl-carbonyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl which formyl, carboxy, carbamoyl, thio carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), mono C_{1-6} alkyl-carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl), C_{1-6} alkyl sulfonyl, formyl amino, halogenation which halogenation is possible to be done C_{1-6} alkyl-carboxamide, C_{1-6} alkoxy-carboxamide which is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide, ethoxy carboxamide, propoxy carboxamide, butoxy carboxamide), the C_{1-6} alkyl sulfonyl amino (Such as example and methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino), C_{1-6} alkyl-carbonyl oxy (Such as example and acetoxyl, propanoyl oxy), C_{1-6} alkoxy-carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy, ethoxy carbonyl oxy, propoxy carbonyl oxy, butoxy carbonyl oxy), mono C_{1-6} alkyl-carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy, ethyl carbamoyl oxy), di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy, diethyl carbamoyl oxy),

ど)、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル(例、ヒドロキシエチルなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0029】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0030】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0031】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【0032】

you can list hydroxy -C₁₋₆alkyl (Such as example and hydroxyethyl) etc.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

[0029]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done", "halogenation C₃₋₆cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done", "halogenation C₁₋₆alkyl thio which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

[0030]

Description above "halogenation C₁₋₆alkyl -carbonyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5 , you can list C₁₋₆alkyl -carbonyl (Such as example and acetyl , propanoyl , butanoyl , pentanoyl , hexanoyl) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine).

As embodiment , you can list for example acetyl , monochloroacetyl , trifluoroacetyl , trichloroacetyl , propanoyl , butanoyl , pentanoyl , hexanoyl etc.

[0031]

Description above "halogenation C₁₋₆alkyl sulfonyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5 , you can list C₁₋₆alkyl sulfonyl (Such as example and methyl sulfonyl , ethyl sulfonyl , propyl sulfonyl , isopropyl sulfonyl , butyl sulfonyl , s-butyl sulfonyl , t- butyl sulfonyl) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine).

As embodiment , you can list for example methyl sulfonyl , difluoromethyl sulfonyl , trifluoromethyl sulfonyl , ethyl sulfonyl , propyl sulfonyl , isopropyl sulfonyl , butyl sulfonyl , 4, 4, 4- trifluoro butyl sulfonyl , pentyl sulfonyl , hexyl sulfonyl etc.

[0032]

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【0033】

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【0034】

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0035】

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。

Description above "halogenation C_{1-6} alkyl-carboxamide which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{1-6} alkyl-carboxamide (Such as example and acetamide, propane amide, butane amide) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example acetamide, trifluoro acetamide, propane amide, butane amide etc.

【0033】

In aforementioned "optionally substituted C_{6-14} aryloxy", you can list for example phenyl oxy, 1-naphthyl oxy, 2-naphthyl oxy etc " C_{6-14} aryloxy" as.

In aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy", you can list for example benzyloxy, phenethyl oxy, diphenylmethyl oxy, triphenyl methyl oxy, 1-naphthyl methyl oxy, 2-naphthyl methyl oxy, 2,2-biphenyl ethyl oxy, 3-phenyl propyl oxy, 4-phenyl butyl oxy, 5-phenyl pentyloxy etc " C_{7-19} aralkyloxy" as.

【0034】

In aforementioned "optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl", you can list for example phenyl carbamoyl, 1-naphthyl carbamoyl, 2-naphthyl carbamoyl etc " C_{6-14} aryl-carbamoyl" as.

said "optionally substituted C_{6-14} aryloxy", "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy", in "optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl", in aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

In addition, when number of substituents is 2 or more, each substituent may be being the same, differing.

【0035】

In aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", you can list for example morpholino, thiomorpholino, piperazine-1-yl, piperidino, pyrrolidine-1-yl etc "5 to 7 member saturated ring amino" as.

該「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基、ヒドロキシ、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(例、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルなど)、カルバモイル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(例、エトキシカルボニルメチルなど)、 C_{8-19} アリールアルケニル(例、ステリル、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミドなど)、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、(N-エチル)メチルカルボキサミドなど)、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基- C_{1-6} アルキル(例、ピロリジニルメチルなど)、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-アミノ- C_{1-6} アルキル(例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0036】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0037】

benzene ring it is possible to condense said "5 to 7 member saturated ring amino ".

In said "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", "substituent " as, for example oxo, halogenation C_{1-6}/alkyl , halogenation which is possible to be done C_{1-6}/alkyl -carbonyl, halogenation which is possible to be done C_{1-6}/alkyl sulfonyl, optionally substituted C_{6-14}/aryl , optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$, optionally substituted C_{6-14}/aryl -carbonyl, optionally substituted 5 which is possible to be done or 10 -member heteroaromatic group, hydroxy, 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as example and bipyridinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl), carbamoyl, hydroxy- C_{1-6}/alkyl , C_{1-6}/alkoxy -carbonyl- C_{1-6}/alkyl (Such as example and ethoxy carbonyl methyl), $C_{8-19}/\text{arylalkenyl}$ (Such as example and styryl, 3-phenyl-2-prop-2-enyl), C_{1-6}/alkyl -carboxamide (Such as example and methyl carboxamide), (N- C_{1-6}/alkyl)- C_{1-6}/alkyl -carboxamide (Such as example and (N-ethyl) methyl carboxamide), amino, mono C_{1-6}/alkyl amino (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino), di- C_{1-6}/alkyl amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino), 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group- C_{1-6}/alkyl (Such as example and pyrrolidinyl methyl), 1 through 3 you can list optionally substitutable C_{6-14}/aryl -amino- C_{1-6}/alkyl (Example, such as 2 and 6-dimethylphenyl aminomethyl) etc with C_{1-6}/alkyl .

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

In addition, when number of substituents is 2 or more, each substituent may be being the same, differing.

【0036】

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6}/alkyl which is possible to be done", "optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$ " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"halogenation C_{1-6}/alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1-6}/alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in aforementioned "optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$ ", it can use those which it illustrated "substituent " as.

【0037】

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール」における「C₆₋₁₄ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。

なかでも、フェニルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0038]

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」における「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0039]

「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「5 ないし 10 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の(単環式または 2 環式)芳香族複素環基が挙げられる。

具体的には、例えば、2-または 3-チエニル;2-,3-または 4-ピリジル;2-または 3-フリル;2-,4-または 5-チアゾリル;2-,4-または 5-オキサゾリル;1-,3-または 4-ピラゾリル;2-ピラジニル;2-,4-または 5-ピリミジニル;1-,2-または 3-ピロリル;1-,2-または 4-イミダゾリル;3-または 4-ピリダジニル;3-イソチアゾリル;3-イソオキサゾリル;1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;1,2,4-オキサジアゾール-3-イル;2-,3-,4-,5-または 8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または 8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または 7-インドリル;1-,2-,4-または 5-イソインドリル;1-,5-または 6-フタラジニル;2-,3-または 5-キノキサリニ

In "optionally substituted C₆₋₁₄aryl", you can list for example phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-indenyl, 2-anthryl etc "C₆₋₁₄aryl" as.

phenyl etc is desirable even among them.

In said "optionally substituted C₆₋₁₄aryl", in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0038]

In "optionally substituted C₆₋₁₄aryl-carbonyl", you can list for example benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc "C₆₋₁₄aryl-carbonyl" as.

In said "optionally substituted C₆₋₁₄aryl-carbonyl", in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0039]

In "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group", 1 or 2 kind which other than for example carbon atom is chosen from the nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "5 or 10-member heteroaromatic group" as, 5 or 10-member where preferably, 1 to 4 includes the heteroatom you can list (monocyclic or 2 rings systems) heteroaromatic group.

Concrete, for example 2- or 3-thienyl; 2-, 3- or 4-pyridyl; 2- or 3-furyl; 2-, 4- or 5-thiazolyl; 2-, 4- or 5-oxazolyl; 1-, 3- or 4-pyrazolyl; 2-pyrazinyl; 2-, 4- or 5-pyrimidinyl; 1-, 2- or 3-pyrrolyl; 1-, 2- or 4-imidazolyl; 3- or 4-pyridazinyl; 3-isothiazolyl; 3-isooxazolyl; 1, 2, 4-oxadiazole-5-yl; 1, 2, 4-oxadiazole-3-yl; 2-, 3-, 4-, 5- or 8-quinolyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl; 1-, 2-, 4- or 5-isoindolyl; 1-, 5-* you can list 6-phthalazinyl; 2-, 3- or 5-quinoxalyl; 2-, 3-, 4-, 5- or 6-benzofuranyl; 2-, 4-, 5- or 6-benzothiazolyl; 1-, 2-, 4-, 5- or 6-benzimidazolyl etc.

ル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾフラニル;2-,4-,5-または 6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または 6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0040】

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5 ないし 7 員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であつても異なつていてもよい。

【0041】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における

【0040】

In said "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ", for example halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine), C_{1-3} alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy), C_{1-6} alkyl , C_{6-14} aryloxy - C_{1-6} alkyl which nitro , cyano , halogenation is possible to be done (Such as example and phenoxy methyl), C_{1-6} alkyl - C_{6-14} aryl - C_{2-6} alkenyl (Such as example and methylphenyl ethenyl), C_{3-6} cycloalkyl , halogenation which halogenation is possible to be done C_{1-6} alkoxy , halogenation which is possible to be done C_{1-6} alkyl thio , optionally substituted C_{7-19} aralkyl , hydroxy , optionally substituted C_{6-14} aryloxy , optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy , amino , amino - C_{1-6} alkyl which is possible to be done (Such as example and aminomethyl , aminoethyl , aminopropyl , amino butyl), mono C_{1-6} alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino), di- C_{1-6} alkyl amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino), mono C_{1-6} alkyl amino - C_{1-6} alkyl (Such as example and methylamino methyl , ethylamino methyl , propyl aminomethyl , isopropyl aminoethyl , butyl aminoethyl), di- C_{1-6} alkyl amino - C_{1-6} alkyl (Such as example and dimethylamino methyl , diethyl aminomethyl , dipropyl aminomethyl , diisopropyl aminoethyl , dibutyl aminoethyl), you can list 5 to 7 member saturated ring amino , acyl , acyl amino , acyloxy etc "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

【0041】

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done", "halogenation C_{3-6} cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done", "optionally substituted C_{7-19} aralkyl ", "optionally substituted C_{6-14} aryloxy ", "optionally substituted

「置換基」として例示したものが用いられる。

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

【0042】

前記「アシル」としては、例えば、式： $-\text{CO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ または $-\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基、 R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基、 R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し、 R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

【0043】

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、アリールアルケニル、ジヒドロインデンなど)などが挙げられる。

このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど);

b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど);

c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど);

d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい;

e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど);

C_{7-19} aralkyloxy "as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"5 to 7 member saturated ring amino " As, it regards "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino " which is a "substituent " in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "5 to 7 member saturated ring amino " as.

【0042】

Description above "acyl " as, for example system: $-\text{CO}-\text{R}^{3\text{sup}}$, $-\text{CO}-\text{OR}^{3\text{sup}}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{3\text{sup}}\text{R}^{4\text{sup}}$, -cs $-\text{NR}^{3\text{sup}}\text{R}^{4\text{sup}}$, $-\text{SO}^{2\text{sub}}-\text{R}^{3a\text{sup}}$, $-\text{SO}-\text{R}^{3a\text{sup}}$, $-\text{PO}(-\text{OR}^{3\text{sup}})-\text{OR}^{4\text{sup}}$ or $-\text{PO}^{2\text{sub}}-\text{R}^{3a\text{sup}}$ you can list acyl etc which is displayed with {In Formula, as for $\text{R}^{3\text{sup}}$ as for (i) hydrogen atom, (ii) optionally substituted hydrocarbon group, or (iii) optionally substituted heterocyclic group; $\text{R}^{3a\text{sup}}$ as for (i) optionally substituted hydrocarbon group, or (ii) optionally substituted heterocyclic group; $\text{R}^{4\text{sup}}$ it shows hydrogen atom or the C_{1-6} alkyl and; $\text{R}^{3\text{sup}}$ and $\text{R}^{4\text{sup}}$ with nitrogen atom which is adjacent it is possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle }.

【0043】

In "optionally substituted hydrocarbon group " which is shown with $\text{R}^{3\text{sup}}$ or $\text{R}^{3a\text{sup}}$ you can list the for example linear or cyclic hydrocarbon group (Such as example and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, arylalkenyl, dihydro indene) etc "hydrocarbon group " as.

Like inside and below this carbon number 1 through 19 linear or cyclic hydrocarbon group etc is desirable.

a) C_{1-6} alkyl (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl);

b) C_{2-6} alkenyl (Such as for example vinyl, allyl, isopropenyl, 2-butenyl);

c) C_{2-6} alkynyl (Such as for example ethynyl, propargyl, 2-butenyl);

d) C_{3-6} cycloalkyl (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl), benzene ring of 1 it is possible to condense said C_{3-6} cycloalkyl ;;

e) C_{6-14} aryl (Such as for example phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-indenyl, 2-anthryl), preferably

好ましくはフェニル;

f) C₇₋₁₉ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル;

g) C₈₋₁₉ アリーラルケニル(例えば、スチリル、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど);

h)ジヒドロインデン。

「炭化水素基」は、好ましくは C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₉ アラルキルなどである。

【0044】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など);

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど);

ニトロ;

シアノ;

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ;

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ;

ヒドロキシ;

アミノ;

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど);

ジ-(ヒドロキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル)アミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ(ヒドロキシエチル)アミノなど);

1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール-アミノ(例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルアミノなど);

N-C₁₋₆ アルキル-N-(C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール)アミノ(例、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-(メチルフェニル)アミノなど);

ニトロで置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環アミノ(例、ニトロピリジルアミ

phenyl ;

f) C₇₋₁₉ aralkyl (Such as for example benzyl , phenethyl , diphenylmethyl , triphenyl methyl , 1- naphthyl methyl , 2- naphthyl methyl , 2, 2- biphenyl ethyl , 3- phenyl propyl , 4- phenyl butyl , 5-phenyl pentyl), preferably benzyl , phenethyl , 3- phenyl propyl ;

g) C₈₋₁₉ arylalkenyl (Such as for example styryl , 3- phenyl -2- prop -2- enyl);

h) dihydro indene .

"hydrocarbon group " is preferably C₁₋₆ alkyl , C₆₋₁₄ aryl , C₇₋₁₉ aralkyl etc.

[0044]

In "optionally substituted hydrocarbon group " , "substituent " as, for example halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine);

C₁₋₃ alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy);

nitro ;

cyano ;

halogenation C₁₋₆ alkoxy ; which is possible to be done

halogenation C₁₋₆ alkyl thio ; which is possible to be done

hydroxy ;

amino ;

mono C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino);

di- (With hydroxy optionally substitutable C₁₋₆ alkyl) amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , diisopropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino , di (hydroxyethyl) amino);

1 through 3 with C₁₋₆ alkyl optionally substitutable C₆₋₁₄ aryl -amino (Such as example and phenylamino , 2, 6-dimethylphenyl amino);

N- C₁₋₆ alkyl -N- (With C₁₋₆ alkyl optionally substitutable C₆₋₁₄ aryl) amino (Such as example and N- methyl -N- phenylamino , N- ethyl -N- (methylphenyl) amino);

With nitro monocyclic aromatic heterocycle amino of optionally substitutable 5 or 6 members (Such as example and

ノなど);

オキソまたは C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピペラジニルなど);

ホルミル;

カルボキシ;

カルバモイル;

チオカルバモイル;

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル;

C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど);

置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル;置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル;置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル;モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど);ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル;置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル;ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル;ホルミルアミノ;ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド;C₁₋₆ アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど);C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど);C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ;C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど);モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど);ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイルオキシ;ニコチノイルオキシなど

nitro pyridyl amino);

With oxo or C₁₋₆ alkyl optionally substitutable 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as example and tetrahydrofuryl , pyrrolidinyl , oxo pyrrolidinyl , bipyridinyl , methyl bipyridinyl , morpholinyl , methyl piperazinyl);

formyl ;

carboxy ;

carbamoyle ;

thio carbamoyle ;

halogenation C₁₋₆ alkyl -carbonyl ; which is possible to be done

C₁₋₆ alkoxy -carbonyl (Such as example and methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl , t-butoxy carbonyl);

optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ;optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl ;optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy -carbonyl ;optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyloxy -carbonyl ;optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl ;mono C₁₋₆ alkyl -carbamoyle (Such as example and methyl carbamoyle , ethyl carbamoyle); di- C₁₋₆ alkyl -carbamoyle (Such as example and dimethyl carbamoyle , diethyl carbamoyle , ethyl methyl carbamoyle); C₁₋₆ alkyl sulfonyl ;optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl ;formyl amino ;halogenation which optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbamoyle ;optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbamoyle ;halogenation is possible to be done C₁₋₆ alkyl -carboxamide ;C₁₋₆ alkoxy -carboxamide which is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide , ethoxy carboxamide , propoxy carboxamide , butoxy carboxamide); the C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino (Such as example and methyl sulfonyl amino , ethyl sulfonyl amino); C₁₋₆ alkyl -carbonyl oxy (Such as example and acetoxyl , propanoyle oxy); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy ;C₁₋₆ alkoxy -carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy , ethoxy carbonyl oxy , propoxy carbonyl oxy , butoxy carbonyl oxy); mono C₁₋₆ alkyl -carbamoyle oxy (Such as example and methyl carbamoyle oxy , ethyl carbamoyle oxy); di- C₁₋₆ alkyl -carbamoyle oxy (Such as example and dimethyl carbamoyle oxy , diethyl carbamoyle oxy); you can list optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbamoyle oxy ;nicotinoyl oxy etc.

が挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0045】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0046】

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル」における「C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0047】

「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル」における「C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」における「5 ないし 6 員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイ

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

[0045]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1- 6}alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1- 6}alkyl thio which is possible to be done", "optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbamoil " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"halogenation C_{1- 6}alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1- 6}alkyl sulfonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1- 6}alkyl -carboxamide which is possible to be done" As, in respective aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl " , it can use those which it illustrated "substituent " as.

[0046]

Description above "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ", "optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbonyl " as, in respective aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino " , it can use those which it illustrated "substituent " as.

In "optionally substituted C₆₋₁₄aryloxy -carbonyl " , you can list for example phenyl oxycarbonyl , 1-naphthyloxy carbonyl , 2- naphthyloxy carbonyl etc "C₆₋₁₄aryloxy -carbonyl " as.

[0047]

In "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyloxy -carbonyl " , you can list for example benzyloxycarbonyl , phenethyl oxycarbonyl , diphenylmethyl oxycarbonyl , triphenyl methyl oxycarbonyl , 1- naphthyl methyl oxycarbonyl , 2- naphthyl methyl oxycarbonyl , 2, 2- biphenyl ethyl oxycarbonyl , 3- phenyl propyl oxycarbonyl , 4- phenyl butyl oxycarbonyl , 5-phenyl pentyloxy carbonyl etc "C₇₋₁₉aralkyloxy -carbonyl " as.

In aforementioned "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl " , you can list for example nicotinoyl , isonicotinoyl , 2- thenoyl , 3- thenoyl , 2- furoyl , 3- furoyl , morpholino carbonyl , piperidinocarbonyl , pyrrolidine -1-

ル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

[0048]

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル」における「C₆₋₁₄ アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

[0049]

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」における「C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」における「C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

[0050]

前記した「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0051]

ylcarbonyl etc "5 or 6 members heterocycle carbonyl " as.

[0048]

In aforementioned "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbamoyl ", for example [moruhorinokarubamoniru], you can list piperidino carbamoyl , 2- pyridyl carbamoyl , 3- pyridyl carbamoyl , 4- pyridyl carbamoyl , 2- thienyl carbamoyl , 3- thienyl carbamoyl etc "5 or 6 members heterocycle carbamoyl " as.

In aforementioned "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl ", you can list for example phenyl sulfonyl , 1- naphthyl sulfonyl , 2- naphthyl sulfonyl etc "C₆₋₁₄ aryl sulfonyl " as.

[0049]

In aforementioned "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy ", you can list for example benzoyl oxy , 1- naphthoyl oxy , 2- naphthoyl oxy etc "C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy " as.

In aforementioned "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbamoyl oxy ", you can list for example phenyl carbamoyl oxy , naphthyl carbamoyl oxy etc "C₆₋₁₄ aryl -carbamoyl oxy " as.

[0050]

Before you inscribed "optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy -carbonyl ", "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyloxy -carbonyl ", "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl ", "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbamoyl ", "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl ", "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy ", in "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbamoyl oxy ", in theaforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl ", "substituent " as, you can list those which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

[0051]

R³または R^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員(単環、2 環または 3 環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii) 5 ないし 10 員非芳香族複素環または(iii) 7 ないし 10 員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1 ないし 4 個)を含む 5 ないし 14 員、好ましくは 5 ないし 10 員の芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、プリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が 1 ないし複数個(好ましくは 1 または 2 個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0052】

「5 ないし 10 員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または 3-ピロリン、ピロリジン、2-または 3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または 3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7 ないし 10 員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0053】

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個の

In "optionally substituted heterocyclic group " which is shown with R³ or R^{3a} 1 or 2 kind which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "heterocyclic group " as, You can list univalent group etc which it is possible 5 or 14 member (monocycle, 2 rings or 3 rings systems) heterocycle, preferably (i) aromatic heterocycle, to which 1 to 4 includes heteroatom (ii) 5 or 10 -member nonaromatic heterocycle or (iii) excluding hydrogen atom of 1 of option from 7 or 10 -member heteroatom bridged ring.

Here, you can list 5 or 14 members and preferably 5 or 10 -member the aromatic heterocycle etc which include heteroatom one or more (for example 1 to 4) which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "aromatic heterocycle " as.

Concretely, thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, 1, 2, 4- oxadiazole, 1, 3, 4- oxadiazole, 1, 2, 4- thiadiazole, 1, 3, 4- thiadiazole, furazan, benzothiophene, benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzisothiazole, naphtho [2 and 3 -b] thiophene, phenoxathiin, indole, isoindole, 1H-indazole, purine, 4H-quinolizine, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, carbazole, β -carboline, phenanthridine, acridine, phenazine phenothiazine, phenoxazine, phthalimide or other aromatic heterocycle, or these ring (preferably monocycle) condensing, one or more aromatic ring of (preferably 1 or 2) (Example and benzene ring etc) with you can list ring etc which was formed.

【0052】

"5 or 10 -member nonaromatic heterocycle " As, for example 2- or you can list 3 -pyrroline, pyrrolidine, 2- or 3 -imidazoline, 2- oxazoline, oxazolidine, 2- or 3 -pyrazoline, pyrazolidine, 2- thiazoline, piperidine, piperazine, hexamethylene imine, morpholine, thiomorpholine etc.

"7 or 10 -member heteroatom bridged ring " As, you can list for example quinuclidine, 7-azabicyclo [2.2.1] heptane etc.

【0053】

said "heterocyclic group ", 1 or 2 kind which other than preferably, carbon atom is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom, 5 or 10 -member where preferably, 1

ヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の(単環式または 2 環式)複素環基である。

具体的には、例えば、2-または 3-チエニル;2-,3-または 4-ピリジル;2-または 3-フリル;2-,4-または 5-チアゾリル;2-,4-または 5-オキサゾリル;1-3-または 4-ピラゾリル;2-ピラジニル;2-, 4-または 5-ピリミジニル;1-,2-または 3-ピロリル;1-,2-または 4-イミダゾリル;3-または 4-ピリダジニル;3-イソチアゾリル;3-イソオキサゾリル;1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;1,2,4-オキサジアゾール-3-イル;2-,3-,4-,5-または 8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または 8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または 7-インドリル;1-,2-,4-または 5-イソインドリル;1-,5-または 6-フタラジニル;2-,3-または 5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾフラニル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾチエニル;2-,4-,5-または 6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または 6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基;例えば、1-,2-または 3-ピロリジニル;1-,2-4-または 5-イミダゾリジニル;2-または 4-イミダゾリニル;2-,3-または 4-ピラゾリジニル;ピペリジノ;2-,3-または 4-ピペリジル;1-または 2-ピペラジニル;モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0054】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0055】

R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0056】

R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ないし 7 員含窒素複素環などが挙げられる。

該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリ

to 4 includes the heteroatom is (monocyclic or 2 rings systems) heterocyclic group .

Concrete, for example 2- or 3 -thienyl ;2-, 3- or 4 -pyridyl ;2- or 3 -furyl ;2-, 4- or 5 -thiazolyl ;2-, 4- or 5 -oxazolyl ;1- 3- or 4-pyrazolyl ;2- pyrazinyl ;2-, 4- or 5 -pyrimidinyl ;1-, 2- or 3 -pyrrolyl ;1-, 2- or 4 -imidazolyl ;3- or 4 -pyridazinyl ;3- isothiazolyl ;3- isooxazolyl ;1, 2, 4- oxadiazole -5-yl ;1, 2, 4- oxadiazole -3- yl ;2-, 3-, 4-, 5- or 8 -quinolyl ;1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8 -isoquinolyl ;1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7 -indolyl ;1-, 2-, 4- or 5 -iso indolyl ;1-, 5- * you can list 6 -phthalazinyl ;2-, 3- or 5 -quinoxaliny ;2-, 3-, 4-, 5- or 6 -benzofuranyl ;2-, 3-, 4-, 5- or 6 -benzo thienyl ;2-, 4-, 5- or 6 -benzo thiazolyl ;1-, 2-, 4-, 5- or 6-benzimidazolyl or other heteroaromatic group ;for example 1-, 2- or 3 -pyrrolidinyl ;1-, 2- 4- or 5 -imidazolidinyl ;2- or 4 -imidazoliny ;2-, 3- or 4 -pyrazolidinyl ;piperidino ;2-, 3- or 4 -bipyridyl ;1- or 2 -piperazinyl ;morpholino or other nonaromatic heterocyclic group etc.

【0054】

In said "optionally substituted heterocyclic group ", in aforementioned "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ", "substituent " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same, differing.

【0055】

It is shown with $R^{⁴}$, you can list for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , hexyl etc " $C^{₁₋₆}$ alkyl " as.

【0056】

With nitrogen atom where $R^{³}$ and $R^{⁴}$ are adjacent in "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle "which is formed, including nitrogen atom of at least one other than for example carbon atom "nitrogen-containing heterocycle " as, you can list nitrogen atom , sulfur atom and 1 through 3 which is chosen from the oxygen atom 5 to 7 member nitrogen-containing heterocycle etc may include heteroatom .

said "nitrogen-containing heterocycle " is preferably , piperidine , morpholine , thiomorpholine , piperazine ,

ジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0057】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などである。

【0058】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

pyrrolidine etc.

In said "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle", in aforementioned "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0057]

said "acyl", C_{1-6} alkyl-carbonyl which preferably, formyl, carboxy, carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and acetyl), the C_{1-6} alkoxy-carbonyl (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), optionally substituted C_{6-14} aryl-carbonyl (Such as example and benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl), optionally substituted C_{6-14} aryloxy-carbonyl (Such as example and phenyl oxycarbonyl, 1-naphthyloxy carbonyl, 2-naphthyloxy carbonyl), optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy-carbonyl (Such as example and benzyloxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl), optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl (Such as example and nicotinoyl), the mono C_{1-6} alkyl-carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl), optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl (Such as example and phenyl carbamoyl, 4-methoxyphenyl carbamoyl, 3,4-dimethoxy phenyl carbamoyl), optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2-pyridinyl carbamoyl, 2-quinolinyl carbamoyl), C_{1-6} alkyl sulfonyl which halogenation is possible to be done (Such as example and methyl sulfonyl), is optionally substituted C_{6-14} aryl sulfonyl (Such as example and phenyl sulfonyl) etc.

[0058]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", "halogenation C_{1-6} alkyl-carbonyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0059】

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0060】

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式 $-\text{NR}^5\text{-COR}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{-COOR}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^5\text{-SO}_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{NR}^5\text{-CONR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{PO}(\text{-OR}^5)\text{-OR}^6$ または $-\text{PO}_2\text{-R}^6$ [式中、R⁵ は水素原子または C₁₋₆ アルキル; R⁶ は前記 R³ と同意義; R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義; R^{6b} は R⁴ と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R⁵ で示される「C₁₋₆ アルキル」としては、前記 R⁴ で示される「C₁₋₆ アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0061】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)、N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド

"optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carbonyl " As, in aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", it can use those which it illustrated "substituent " as.

【0059】

"optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl " "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyloxy-carbonyl " "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl " "optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl " "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl " As, in respective aforementioned "optionally substituted hydrocarbon group ", it can use those which it illustrated "substituent " as.

"optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl " As, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "substituent " as.

【0060】

Description above "acyl amino " as, 1 or 2 you can list amino which is substituted with for example aforementioned "acyl ", preferably, system: $-\text{NR}^{\supset 5}\text{-COR}^{\supset 6}$, $-\text{NR}^{\supset 5}\text{-COOR}^{\supset 6a}$, $-\text{NR}^{\supset 5}\text{-SO}_2\text{R}^{\supset 6a}$, $-\text{NR}^{\supset 5}\text{-CONR}^{\supset 6a}\text{R}^{\supset 6b}$, $-\text{PO}(\text{-OR}^{\supset 5})\text{-OR}^{\supset 6}$ or $-\text{PO}_2\text{-R}^{\supset 6}$ you can list acyl amino etc which is displayed with {In Formula, as for $\text{R}^{\supset 5}$ as for hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl ; $\text{R}^{\supset 6}$ same meaning as aforementioned $\text{R}^{\supset 3}$; as for $\text{R}^{\supset 6a}$ same meaning as aforementioned $\text{R}^{\supset 3a}$; as for $\text{R}^{\supset 6b}$ same meaning as the $\text{R}^{\supset 4}$ it shows }.

It is shown with $\text{R}^{\supset 5}$, it is shown with aforementioned $\text{R}^{\supset 4}$, "C₁₋₆ alkyl " as, "C₁₋₆ alkyl " with you can list similar ones.

【0061】

said "acyl amino ", C₁₋₆ alkyl-carboxamide which preferably, formyl amino, halogenation is possible to be done (Such as example and methyl carboxamide, trifluoromethyl carboxamide), the optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carboxamide (Such as example and phenyl carboxamide, 2-methoxyphenyl carboxamide, 4-methoxyphenyl carboxamide), N-(optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carbonyl)-N-C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and N-4-methoxybenzoyl-N-methylamino), optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl-carboxamide (Such as example

ド(例、ベンジルカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ(例、フェニルアミノカルボニルアミノなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ(例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)などである。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボキサミド」、「N-(置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0062]

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式: $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ 〔式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ

and benzyl carboxamide), optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as example and benzothiophene -2-yl carboxamide), the C_{1-6} alkoxy -carboxamide which halogenation is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide , ethoxy carboxamide , propoxy carboxamide , butoxy carboxamide), optionally substituted C_{6-14} aryl amino carbonyl amino (Such as example and phenylamino carbonyl amino), the C_{1-6} alkyl sulfonyl amino which halogenation is possible to be done (Such as example and methyl sulfonyl amino , trifluoromethyl sulfonyl amino , ethyl sulfonyl amino), is optionally substituted C_{6-14} aryl sulfonyl amino (Example, such as 4-methoxyphenyl sulfonyl amino) etc.

Here, "optionally substituted C_{6-14} aryl -carboxamide ", "N- (optionally substituted C_{6-14} aryl -carbonyl) -N- C_{1-6} alkyl amino ", "optionally substituted C_{7-19} aralkyl -carboxamide ", "optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide ", "optionally substituted C_{6-14} aryl amino carbonyl amino " and in "optionally substituted C_{6-14} aryl sulfonyl amino ", in aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl ", "substituent "as, you can list those which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

[0062]

Description above "acyloxy " as, for example description above "acyl " you can list the oxy which is substituted at 1, preferably , system: $-O-COR^{sup>7</sup>}$, $-O-COOR^{sup>7</sup>}$, $-O-CONHR^{sup>7</sup>}$, $-PO(OH)-OR^{sup>7</sup>}$ or $-PO_2-R^{sup>7</sup>}$ you can list acyloxy etc which is displayed with {In Formula, $R^{sup>7</sup>}$ shows same meaning as aforementioned $R^{sup>3</sup>}$ }.

said "acyloxy ", C_{1-6} alkyl -carbonyl oxy which preferably , halogenation is possible to be done (Such as example and acetoxy , propanoyl oxy), the optionally substituted C_{6-14} aryl -carbonyl oxy (Such as example and benzoyl oxy , 4- methoxy benzoyl oxy), C_{1-6} alkoxy -carbonyl oxy which halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl oxy , trifluoromethoxy carbonyl oxy , ethoxy carbonyl oxy , propoxy carbonyl oxy , butoxy carbonyl oxy), the mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example

シなど)、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【0063】

なお、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0064】

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基」における「5 ないし 7 員非芳香族複素環基」としては、例えば 4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0065】

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など) ;

ニトロ ;

and methyl carbamoyl oxy , ethyl carbamoyl oxy), di-C_{_{1- 6}alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy , diethyl carbamoyl oxy), optionally substituted C_{₆₋₁₄aryl -carbamoyl oxy (Such as example and phenyl carbamoyl oxy , naphthyl carbamoyl oxy), is nicotinoyl oxy etc.}}

【0063】

Furthermore, "optionally substituted C_{₆₋₁₄aryl -carbonyl oxy ", in "optionally substituted C_{₆₋₁₄aryl -carbamoyl oxy ", in aforementioned "optionally substituted C_{₇₋₁₉aralkyl ", "substituent " as, you can list those which it illustrated "substituent " as.}}}

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

【0064】

In "optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group " which is a "substituent " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar^¹ you can list for example 4, 5-dihydro -1, 3-oxazole -2- yl , 4, 5-dihydro -1, 3- thiazole -2- yl , 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl etc "5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group " as.

In said "optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group ", in aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", "substituent " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

It is a "substituent " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar^¹, ** in aforementioned "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ", "acyl ", "acyloxy ", "acyl amino " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

【0065】

As for "substituent " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar^¹, preferably , halogen atom (Such as preferably fluorine , chlorine , bromine);

nitro ;

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、tert-ブチルなど);

ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、メキシ、エトキシなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど);

ヒドロキシ;

置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど);

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシなど);

アミノ;

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど);

ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど);

置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(好ましくは1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど);置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基(好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど);ホルミル;カルボキシ;置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど);置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど);置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど);C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど);ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキ

C_{1- 3}alkylene dioxy (Such as preferably methylene dioxy);

halogenation C_{1- 6}alkyl which is possible to be done (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl , trifluoromethyl , t- butyl);

hydroxy -C_{1- 6}alkyl (Such as preferably , hydroxymethyl);

halogenation C_{3- 6}cycloalkyl which is possible to be done (Such as preferably , cyclohexyl);

halogenation C_{1- 6}alkoxy which is possible to be done (Such as preferably , methoxy , ethoxy);

halogenation C_{1- 6}alkyl thio which is possible to be done (Such as preferably , methylthio);

hydroxy ;

optionally substituted C₇₋₁₉aralkyloxy (Such as preferably benzyloxy , 4- methoxy benzyloxy , 3- methoxy benzyloxy , 4- fluoro benzyloxy , 4- methylthio benzyloxy , 4- ethyl benzyloxy);

optionally substituted C₆₋₁₄aryloxy (Such as preferably phenyl oxy);

amino ;

mono C_{1- 6}alkyl amino (Such as preferably , methylamino);

di- C_{1- 6}alkyl amino (Such as preferably , dimethylamino);

It is possible to have possessed substituent , benzene ring 5 to 7 member saturated ring amino which it is possible to have condensed (Such as preferably 1, 3- di oxo -1, 3- dihydro -2H-isoindeole -2- yl); optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably 4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl); formyl ;carboxy ;optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbonyl (Such as preferably benzoyl); optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbamoyl (Such as preferably phenyl carbamoyl , 4- methoxyphenyl carbamoyl , 3, 4-dimethoxy phenyl carbamoyl); optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2 -pyridinyl carbamoyl , 2- quinolinyl carbamoyl); C_{1- 6}alkoxy -carbonyl (Such as preferably , methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl); the C_{1- 6}alkyl -carboxamide which halogenation is possible to be done (Such as preferably methyl carboxamide , trifluoromethyl carboxamide); optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carboxamide (Such as preferably phenyl carboxamide , 2- methoxyphenyl carboxamide , 4- methoxyphenyl carboxamide); the optionally substituted

サミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど);N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど);オキシなどである。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(好ましくはフェニル)なども好適な置換基として用いられる。

R および Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、より好ましくはハロゲン原子(好ましくは塩素など)、C₁₋₆ アルキル(好ましくはメチルなど)、C₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはメトキシベンジルオキシなど)などである。

[0066]

R および Ar¹ は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など);

ニトロ;

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、tert-ブチルなど);

ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど);

C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide (Such as preferably benzyl carboxamide); optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as preferably benzothiophene -2- yl carboxamide); N- (optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl) -N- C₁₋₆ alkyl amino (Such as preferably N- 4- methoxy benzoyl -N- methylamino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino (Such as preferably phenylamino carbonyl amino); the optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino (Such as preferably 4- methoxyphenyl sulfonyl amino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy (Such as preferably 4- methoxy benzoyl oxy); it is a oxo etc.

When "cyclic group " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar¹ is nonaromatic ring hydrocarbon group or nonaromatic heterocyclic group , it is used optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (preferably phenyl) etc as preferred substituent .

"substituent " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with R and Ar¹, the more preferably halogen atom (Such as preferably chlorine), C₁₋₆ alkyl (Such as preferably methyl), with C₁₋₆ alkoxy is optionally substitutable C₇₋₁₉ aralkyloxy (Such as preferably methoxy benzyloxy) etc.

[0066]

As for R and Ar¹, preferably , halogen atom (Such as preferably fluorine , chlorine , bromine);

nitro ;

C₁₋₃ alkylene dioxy (Such as preferably methylene dioxy);

halogenation C₁₋₆ alkyl which is possible to be done (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl , trifluoromethyl , t- butyl);

hydroxy -C₁₋₆ alkyl (Such as preferably , hydroxymethyl);

halogenation C₃₋₆ cycloalkyl which is possible to be done (Such as preferably , cyclohexyl);

halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done (Such as preferably , methoxy , ethoxy);

halogenation C₁₋₆ alkyl thio which is possible to be done (Such as preferably , methylthio);

ヒドロキシ;

置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど);

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシなど);

アミノ;

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど);

ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど);

置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ(好ましくは 1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど);

置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基(好ましくは 4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど);

ホルミル;

カルボキシ;

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど);

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど);

置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど);

C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど);ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど);N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは N-4-メトキシベンゾイル

hydroxy ;

optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyloxy (Such as preferably benzyloxy , 4- methoxy benzyloxy , 3- methoxy benzyloxy , 4- fluoro benzyloxy , 4- methylthio benzyloxy , 4- ethyl benzyloxy);

optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy (Such as preferably phenyl oxy);

amino ;

mono C₁₋₆ alkyl amino (Such as preferably , methylamino);

di- C₁₋₆ alkyl amino (Such as preferably , dimethylamino);

5 to 7 member saturated ring amino which are possible to have possessed substituent ,benzene ring to have condensed they are possible (Such as preferably 1, 3- di oxo -1, 3- dihydro -2H-isoindeole -2- yl);

optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably 4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl);

formyl ;

carboxy ;

optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl (Such as preferably benzoyl);

optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbamoyl (Such as preferably phenyl carbamoyl , 4- methoxyphenyl carbamoyl , 3, 4- dimethoxy phenyl carbamoyl);

optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2 -pyridinyl carbamoyl , 2- quinolinyl carbamoyl);

C₁₋₆ alkoxy -carbonyl (Such as preferably , methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl); halogenation C₁₋₆ alkyl -carboxamide which is possible to be done (Such as preferably methyl carboxamide , trifluoromethyl carboxamide); the optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carboxamide (Such as preferably phenyl carboxamide , 2- methoxyphenyl carboxamide , 4- methoxyphenyl carboxamide); optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide (Such as preferably benzyl carboxamide); optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as preferably benzothiophene -2- yl carboxamide); N- (optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl) -N- C₁₋₆ alkyl amino (Such as preferably N- 4- methoxy benzoyl -N- methylamino); the optionally substituted

-N-メチルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ(好ましくは 4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど);置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ(好ましくは 4-メトキシベンゾイルオキシなど);オキソなどから選ばれる置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいフェニル、ピフェニル(好ましくは 4-ピフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは 6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)、フェニル-フリル(好ましくは 5-フェニル-2-フリル)、フェニル-イソキサゾール(好ましくは 3-フェニル-イソキサゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾール(好ましくは 2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル(好ましくは 4-(4-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル(好ましくは 2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル(好ましくは 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル(好ましくは 4-(2-フリル)フェニル)、ピロリル(好ましくは 1-ピロリル)またはナフチルである。

また、R および Ar¹ の好適な例としては、オキソ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(好ましくはフェニル)から選ばれる置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

[0067]

R で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

なかでもフッ素が好ましい。

[0068]

X で示される「主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサー」とは、主鎖の原子が 1 ないし 10 個連なっている間隔を意味する。

ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

例えば 1,2-シクロペンチレンの原子数を 2 個、1,3-シクロペンチレンの原子数を 3 個として数える。

「主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサー」としては、例えば -O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-(R⁸ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルを示す)、置換基を有していてもよい 2 価の C₅₋₈ 非環式炭化水素基、および 2 価の C₅₋₈ 単環式非芳香族炭化水

C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino (Such as preferably phenylamino carbonyl amino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino (Such as preferably 4- methoxyphenyl sulfonyl amino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy (Such as preferably 4- methoxy benzoyl oxy); phenyl , biphenyl which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from oxo etc respectively (preferably 4- biphenyl), phenyl -pyridyl (preferably 6-phenyl -3- pyridyl , 5-phenyl -2- pyridyl), phenyl -furyl (preferably 5-phenyl -2- furyl), phenyl -isoxazole (preferably 3- phenyl -isoxazole -5-yl), biphenyl -oxazole (preferably 2, 4- biphenyl -1, 3 -oxazole -5-yl), pyridyl -phenyl (preferably 4- (4 -pyridyl) phenyl), phenyl -pyrimidinyl (preferably 2- phenyl -5-pyrimidinyl), benzofuranyl -phenyl (preferably 4- (2 -benzofuranyl) phenyl), furyl -phenyl (preferably 4- (2 -furyl) phenyl), pyrrolyl (preferably 1- pyrrolyl) or it is a naphthyl .

In addition, also piperidino , piperazinyl , pyrrolidinyl etc which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from oxo , optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (preferably phenyl) as preferred example of R and Ar¹, respectively is listed.

[0067]

You can list for example fluorine , chlorine , bromine , iodine etc as halogen atom which is shown with R.

fluorine is desirable even among them.

[0068]

It is shown with X, "number of atoms 1 of main chain or spacer of 10" with, atom of main chain 1 or 10 means spacing which has been connected.

Here, "number of atoms of main chain ", in order for atom of main chain to become minimum , we count.

number of atoms of for example 1, 2- cyclopentylene 2, 1 and 3 -cyclopentylene it counts number of atoms as 3.

"number of atoms 1 of main chain or spacer of 10" As, for example -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-(R⁸ is hydrogen atom, halogenated which hydrogen atom, halogenation is possible to be done C₁₋₆ alkyl -carbonyl , halogenation which is possible to be done shows C₁₋₆ alkyl sulfonyl which is possible to be done.), you can list C₁₋₆ acyclic hydrocarbon

素基から選ばれる 1 ないし 5 個からなる 2 価基などが挙げられる。

【0069】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0070】

「置換基を有していてもよい 2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基」における「2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基」としては、例えば

(1) C₁₋₆ アルキレン (例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂ C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃ C(CH₃)₂-など);

(2) C₂₋₆ アルケニレン (例えば、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CF=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など);

(3) C₂₋₆ アルキニレン (例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など)などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい 2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されて

group, of optionally substituted bivalent and 1 to 5 which is chosen from C_{₅₋₈} monocyclic nonaromatic hydrocarbon group of bivalent bivalent group etc which consists of.

[0069]

Here, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{_{1- 6}} alkyl which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

"halogenation C_{_{1- 6}} alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{_{1- 6}} alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in respective aforementioned "optionally substituted C_{₇₋₁₉} aralkyl", it can use those which it illustrated "substituent" as.

[0070]

In "C_{_{1- 6}} acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent", "C_{1- 6} acyclic hydrocarbon group of bivalent" as, for example

for example -CH_₂-, - (CH_₂)_₂-, - (CH_₂)_₃-, - (CH_₂)_₄-, - (CH_₂)_₅-, - (CH_₂)_₆-, -CH (CH_₃)-, -C (CH_₃)-, -CH (CH_₃)_₂-, -C (CH_₃)_₂-, -CH (CH_₃)_₂-CH (CH_₃)_₂-, - (Such as CH (CH_₃)_₂)_₂ C (CH_₃)_₂-, - (CH_₂)_₂ C (CH_₃)_₂-, - (CH_₂)_₃ C (CH_₃)_₂-, - (1) C_{_{1- 6}} alkylene

(2) C_{_{2- 6}} alkenylene (Such as for example -CH=CH-, -CH_₂-CH=CH-, -CH=CH-CH_₂-, -CH=CH-CH_₂-CH_₂-, -CH_₂-CF=CH-, -C (CH_₃)_₂-CH=CH-, -CH_₂-CH=CH-CH_₂-, -CH_₂-CH=CH-CH_₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH_₂-CH_₂-CH_₂-);

You can list (3) C_{_{2- 6}} alkynylene (Such as for example -C≡C-, -CH_₂-C≡C-, -C≡C-CH_₂-, -CH_₂-C≡C-CH_₂-CH_₂-) etc.

In "C_{_{1- 6}} acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent", for example halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{_{1- 6}} alkoxy, halogenation which hydroxy

いてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが挙げられる。

該「置換基」の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基などである。

[0071]

該「2 価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の 2 個の水素原子を除いてできる 2 価基が挙げられる。

具体例としては、例えば 1,2-シクロペンチレン;1,3-シクロペンチレン;1,2-シクロヘキシレン;1,3-シクロヘキシレン;1,4-シクロヘキシレン;1,2-シクロヘプチレン;1,3-シクロヘプチレン;1,4-シクロヘプチレン;3-シクロヘキセン-1,4-イレン;3-シクロヘキセン-1,2-イレン;2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレンなどが挙げられる。

なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。

[0072]

group, nitro, cyano, halogenation is possible to be done C_{1-6} alkyl thio, amino, mono C_{1-6} alkyl amino which is possible to be done (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino), di- C_{1-6} alkyl amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino), the C_{1-6} alkyl -carbonyl, C_{1-6} alkoxy -carbonyl which formyl, carboxy, carbamoyl, thio carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), you can list the C_{1-6} alkyl sulfonyl etc which halogenation is possible to be done "substituent" as.

Quantity of said "substituent" is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

"halogenation C_{1-6} alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in respective aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", it can use those which it illustrated "substituent" as.

"substituent" in " C_{1-6} acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent", preferably halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), is hydroxy group etc.

[0071]

said " C_{5-8} monocyclic nonaromatic hydrocarbon group of bivalent" as, you can list bivalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 2 of option from for example C_{5-8} cycloalkane, C_{5-8} cycloalkene.

As embodiment, for example 1, 2- cyclopentylene; 1, 3- cyclopentylene; 1, 2- cyclohexylene; 1, 3- cyclohexylene; 1, 4- cyclohexylene; 1, 2- cycloheptylene; 1, 3- cycloheptylene; 1, 4- cycloheptylene; 3- cyclohexene -1, 4- [iren]; 3- cyclohexene -1, 2- [iren]; 2 and 5- cyclohexadiene -1, 4- you can list [iren] etc.

C_{5-8} cycloalkylene is desirable even among them.

[0072]

Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば前記Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が1ないし6のものが挙げられる。

XおよびYで示される「スペーサー」は、好ましくは「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」であり、さらに好ましくは-O-; -S-; -CO-; -SO-; -SO₂-; -NR⁸- (R⁸は前記と同意義); および置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【0073】

該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有していてもよいC₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH(OH)-(CH₂)₂-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CF₃)-、-(CH(CH₃))₂-、-(CF₂)₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-など);

(2) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有していてもよいC₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CF=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など);

(3) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有していてもよいC₂₋₆アルキニレン(例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など);

(4) -(CH₂)_{w1}O(CH₂)_{w2}-、-(CH₂)_{w1}S(CH₂)_{w2}-、-(CH₂)_{w1}CO(CH₂)_{w2}-、-(CH₂)_{w1}SO(CH₂)_{w2}-、

It is shown with Y, among "number of atoms 1 of main chain or spacer of 10" which are shown with the for example aforementioned X "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " as, those of 1 through 6 you can list the number of atoms of main chain .

"spacer " which is shown with X and Y , with preferably "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ", furthermore preferably -O-; -S-; -CO-; -SO-; -SO₂-; -NR⁸- (As for R⁸ as description above same meaning); and 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆ acyclic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent is bivalent group which consists of.

[0073]

As preferred example of said "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ",

for example -CH₂-, - (CH₂)₂-, - (CH₂)₃-, -CH(OH) -, - (CH₂)₄-, - (CH₂)₅-, - (CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CF₃)-, - (CH(CH₃))₂-, - (CF₂)₂-, - (CH₂)₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₀₀C

など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有してもよい C_{2-6} アルケニレン(好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有してもよい C_{2-6} アルキニレン(好ましくは、 $-C\equiv C-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)などである。

とりわけ、 $-CO-$ などが好ましい。

Y で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、

さらに好ましくは $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは $-O(CH_2)_{w2}-$)(例えば、 $-O(CH_2)_3-$ など)、

置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有してもよい C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基などを有してもよい C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-CO(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-(CH_2)_3CO-$ など)、 $-CO(CH_2)_{w7}CO-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-CO(CH_2)_2CO-$ 、 $-CO(CH_2)_3CO-$ など)、 $-COCH=CHCO-$ 、 $-O(CH_2)_{w7}CO-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-O(CH_2)_2CO-$ など)、 $-CONR^8(CH_2)_{w8}CO-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-CONHCH_2CO-$ など)などである。

meaning as description above.), C_{1-3} alkylene which is possible to have possessed substituent (Such as preferably, halogen atom, hydroxy group) (for example $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-(CH_2)_2CO-$, $-(CH_2)_3CO-$ - such as), C_{2-6} alkenylene which is possible to have possessed substituent (Such as preferably, halogen atom, hydroxy group) (Such as preferably, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$), C_{2-6} alkynylene which is possible to have possessed substituent (Such as preferably, halogen atom, hydroxy group) (Such as preferably, $-C\equiv C-CH_2-$), - is $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ (signal shows same meaning as description above.) etc.

Especially, $-CO-$ etc is desirable.

As for "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain" which is shown with Y,

Furthermore preferably $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (signal shows same meaning as description above.) (preferably $-O(CH_2)_{w2}-$) (Such as for example $-O(CH_2)_3-$),

C_{1-3} alkylene which is possible to have possessed substituent (Such as preferably, halogen atom, hydroxy group) (for example $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(OH)-CH_2-$ - such as $-(CH_2)_2CO-$, $-(CH_2)_3CO-$), the C_{2-6} alkenylene which is possible to have possessed substituent (Such as preferably, halogen atom, hydroxy group) (Such as for example $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$), $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$, $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (signal shows same meaning as description above.), $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as for example $-CO(CH_2)_2-$, $-CO(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2CO-$, $-(CH_2)_3CO-$), $-CO(CH_2)_{w7}CO-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as for example $-CO(CH_2)_2CO-$, $-CO(CH_2)_3CO-$), $-COCH=CHCO-$, $-O(CH_2)_{w7}CO-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as for example $-O(CH_2)_2CO-$), $-CONR^8(CH_2)_{w8}CO-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as for example $-CONHCH_2CO-$),

式(I'')中、Ya で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、例えば前記 X で示される「主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が 1 ないし 5 のものが挙げられる。

Ya は好ましくは、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-CO(CH_2)_2-$ など) などである。

式(I''')中、Yb で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、前記 Y と同意義を示す。

[0075]

X は、特に好ましくは、結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 C_{1-3} アルキレン (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン (好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ など)、 C_{2-6} アルキニレン (好ましくは、 $-C\equiv C-CH_2-$ など) などである。

Y は、特に好ましくは、 $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-O(CH_2)_{w2}-$ 、さらに好ましくは $-O(CH_2)_3-$ など)、水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン (好ましくは、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン (好ましくは、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CO(CH_2)_3-$ など)、 $-CO(CH_2)_{w7}CO-$ (記号は前記と同意義を示す) (好ましくは $-CO(CH_2)_2CO-$ など) などである。

[0076]

式

$-CONR^{⁸}itis a (CH^{₂})^{_{w8}}CO-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as for example $-CONHCH^{₂}CO-$) etc.

In type (I''), it is shown with Ya, among "number of atoms 1 of main chain or spacer of 10" which are shown with for example aforementioned X "spacer of number of atoms 1 to 5 of main chain " as, those of 1 to 5 you can list number of atoms of main chain .

Ya is preferably $-(CH^{₂})^{_{w1}}CO(CH^{₂})^{_{w2}}-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as preferably $-CO(CH^{₂})^{₂}-$) etc.

In type (I'' *), "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " which is shown with Yb shows same meaning as aforementioned Y.

[0075]

X, particularly preferably, bond, $-(CH^{₂})^{_{w1}}CO(CH^{₂})^{_{w2}}-$ (signal shows same meaning as description above.), $C^{₁₋₃}$ alkylene (preferably, $-CH^{₂}-$, $-(CH^{₂})^{₂}-$, $-(CH^{₂})^{₃}-$, $-CH^{₂}-CH^{₂}-CH^{₂}-$ such as), $C^{₂₋₆}$ alkenylene (Such as preferably, $-CH=CH-CH^{₂}-$), is $C^{₂₋₆}$ alkynylene (Such as preferably, $-C^*C-CH^{₂}-$) etc.

Y, particularly preferably, $-(CH^{₂})^{_{w1}}O(CH^{₂})^{_{w2}}-$ (signal shows same meaning as description above.) (preferably $-O(CH^{₂})^{_{w2}}-$, furthermore such as preferably $-O(CH^{₂})^{₃}-$), with hydroxy group the optionally substitutable $C^{₁₋₃}$ alkylene (preferably, $-(CH^{₂})^{₃}-$, $-CH(OH)-$ such as $(CH^{₂})^{₂}-$), $C^{₂₋₆}$ alkenylene (Such as preferably, $-CH=CH-CH^{₂}-$, $-CH=CH-CH^{₂}-CH^{₂}-$), $-(CH^{₂})^{_{w1}}CO(CH^{₂})^{_{w2}}-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as preferably, $-CO(CH^{₂})^{₃}-$), $-CO$ is the $(CH^{₂})^{_{w7}}CO-$ (signal shows same meaning as description above.) (Such as preferably $-CO(CH^{₂})^{₂}CO-$) etc.

[0076]

Formula

【化 41】

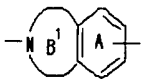


[Chemical Formula 41]

[式中の記号は、前記と同意義を示す]で表される基、および式

group, and formula which are displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above]

【化 42】



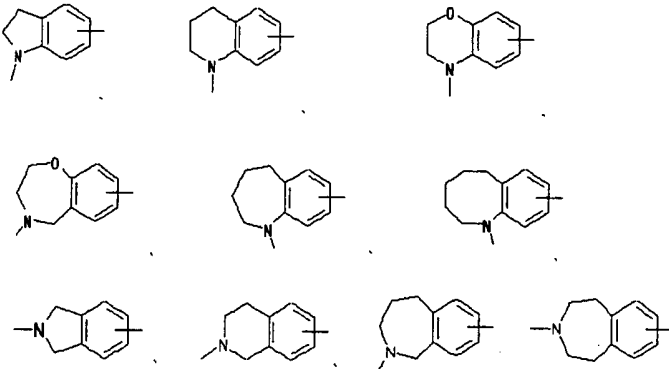
[Chemical Formula 42]

[式中の記号は、前記と同意義を示す]で表される基は、好ましくは、

As for group which is displayed with [signal in Formula shows same meaning as description above], preferably,

【化 43】

[Chemical Formula 43]



などである。

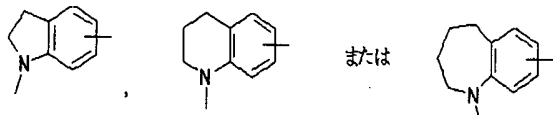
Such as is.

なかでも、

Even among them,

【化 44】

[Chemical Formula 44]



などが好ましい。

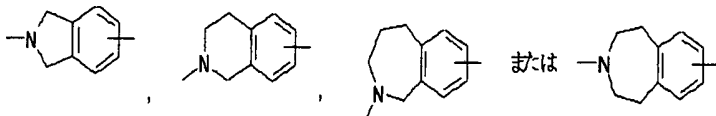
Such as is desirable.

また、

In addition,

【化 45】

[Chemical Formula 45]



なども好ましい。

Such as it is desirable.

【0077】

[0077]

A 環で示される「ベンゼン環」、および B 環で示される「5 ないし 9 員含窒素非芳香族複素環」が有しているもよい「置換基」としては、前記 R および Ar¹ で示される「置換基を有しているもよい環状基」において例示した「置換基」が用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

A 環および B 環における置換基は、好ましくはオキソ、置換基(好ましくは C₁₋₆ アルコキシ)を有しているもよい C₆₋₁₄ アリールなどである。

[0078]

R¹ および R² で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」としては、前記 R³ として例示したものが用いられる。

該「置換基を有しているもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有しているもよい C₁₋₆ アルキル」、C₂₋₆ アルキニル(例、エチニルなど)、C₃₋₆ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロヘキシルなど)、C₆₋₁₄ アリール(例、フェニル、ナフチルなど)、ジヒドロインデンなどである。

なかでも、「置換基を有しているもよい C₁₋₆ アルキル」が好ましく、さらに「C₁₋₆ アルキル」が好ましい。

ここで、「置換基を有しているもよい C₁₋₆ アルキル」における「C₁₋₆ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有しているもよい C₁₋₆ アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など);

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど);

ニトロ;

シアノ;

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル(例、シクロヘキシルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(例、メキシ、イソプロポキシなど);

It is shown with A ring , "benzene ring ", and "5 or 9 members nitrogen-containing nonaromatic heterocycle " which is shown with the B ring has been allowed to have possessed, "substituent " as, it can use "substituent "which was illustrated in aforementioned R and "optionally substituted ring condition basis" which is shown with Ar¹.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

substituent in A ring and B ring is C₆₋₁₄aryl etc which is possible to have possessed preferably oxo , substituent (preferably C₁₋₆alkoxy).

[0078]

It is shown with R¹ and R², "optionally substituted hydrocarbon group " as, it illustrated as theaforementioned R³ it can use those which.

said "optionally substituted hydrocarbon group ", preferably "optionally substituted C₁₋₆alkyl ", C₂₋₆alkynyl (Such as example and ethynyl), C₃₋₆cycloalkyl (Such as example and cyclopropyl , cyclohexyl), C₆₋₁₄aryl (Such as example and phenyl , naphthyl),is dihydro indene etc.

"optionally substituted C₁₋₆alkyl " is desirable even among them, furthermore "C₁₋₆alkyl " is desirable.

Here, in "optionally substituted C₁₋₆alkyl ", you can list for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , hexyl etc "C₁₋₆alkyl " as.

methyl , ethyl , propyl etc is desirable even among them.

In addition, in "optionally substituted C₁₋₆alkyl ", "substituent " as, for example halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine);

C₁₋₃alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy);

nitro ;

cyano ;

halogenation C₃₋₆cycloalkyl which is possible to be done (Such as example and cyclohexyl);

halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done (Such as example and methoxy , isopropoxy);

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオなど);

ヒドロキシ;

アミノ;

モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど);

ジ-(ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)アミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ(ヒドロキシエチル)アミノなど);

1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-アミノ (例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルアミノなど);

N- C_{1-6} アルキル-N-(C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール)アミノ (例、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-(メチルフェニル)アミノなど);

ニトロで置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環アミノ (例、ニトロピリジリアミノなど); オキソまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピペラジニルなど); ホルミル; カルボキシ; カルバモイル; チオカルバモイル; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど); モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど); ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど); ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル; ホルミルアミノ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド; C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど); C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど); C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど); C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど); モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオ

halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done (Such as example and methylthio);

hydroxy;

amino;

mono C_{1-6} alkyl amino (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino);

di- (With hydroxy optionally substitutable C_{1-6} alkyl) amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, diisopropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino, di (hydroxyethyl) amino);

1 through 3 with C_{1-6} alkyl optionally substitutable C_{6-14} aryl-amino (Such as example and phenylamino, 2, 6-dimethylphenyl amino);

N- C_{1-6} alkyl -N- (With C_{1-6} alkyl optionally substitutable C_{6-14} aryl) amino (Such as example and N- methyl -N- phenylamino, N- ethyl -N- (methylphenyl) amino);

With nitro monocyclic aromatic heterocycle amino of optionally substitutable 5 or 6 members (Such as example and nitro pyridyl amino); with oxo or C_{1-6} alkyl optionally substitutable 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as example and tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, oxo pyrrolidinyl, bipyridinyl, methyl bipyridinyl, morpholinyl, methyl piperazinyl); formyl; carboxy; carbamoyl; thio carbamoyl; halogenation C_{1-6} alkyl -carbonyl; C_{1-6} alkoxy -carbonyl which is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl); mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl); di- C_{1-6} alkyl -carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl); halogenation the C_{1-6} alkyl sulfonyl; formyl amino; halogenation which is possible to be done C_{1-6} alkyl -carboxamide; C_{1-6} alkoxy -carboxamide which is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide, ethoxy carboxamide, propoxy carboxamide, butoxy carboxamide); C_{1-6} alkyl sulfonyl amino (Such as example and methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino); C_{1-6} alkyl -carbonyl oxy (Such as example and acetoxyl, propanoyl oxy); C_{1-6} alkoxy -carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy, ethoxy carbonyl oxy, propoxy carbonyl oxy, butoxy carbonyl oxy); mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy, ethyl carbamoyl oxy); the di- C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example

キシ、エチルカルバモイルオキシなど);ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど);置換基を有していてもよい芳香族基;ハロゲン化されていてもよい C₈₋₁₉ アリールオキシ(例、フェノキシ、クロロフェノキシなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0079]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記 R で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該「芳香族基」は、好ましくはフェニル、ナフチル、フリル、ピリジル、イミダゾリル、インドリルなどである。

また、「置換基」は、好ましくは C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(例、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシなど)、ハロゲン原子(例、塩素など)などである。

[0080]

R¹ および R² で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R³ として例示した

and dimethyl carbamoyl oxy, diethyl carbamoyl oxy); You can list C₈₋₁₉aryloxy (Such as example and phenoxy, chlorophenoxy) etc which optionally substituted aromatic group ;halogenation is possible to be done.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0079]

Here, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C₃₋₆cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done", "halogenation C₁₋₆alkyl thio which is possible to be done" as, it can use those which illustrated "substituent" as.

"halogenation C₁₋₆alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C₁₋₆alkyl sulfonyl which is possible to be done" "halogenation C₁₋₆alkyl -carboxamide which is possible to be done" As, in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", it can use those which illustrated "substituent" as.

In "optionally substituted aromatic group", it illustrated "substituent" and it can use "aromatic group" in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with aforementioned R "substituent" and "aromatic group" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

said "aromatic group" is preferably phenyl, naphthyl, furil, pyridyl, imidazolyl, indolyl etc.

In addition, "substituent", preferably C₁₋₃alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy), C₁₋₆alkyl which halogenation is possible to be done (Such as example and trifluoromethyl), C₁₋₆alkoxy which halogenation is possible to be done (Such as example and methoxy), is halogen atom (Such as example and chlorine) etc.

[0080]

It is shown with R¹ and R², "optionally substituted heterocyclic group" as, it illustrated as

ものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、好ましくは5ないし10員非芳香族複素環基であり、さらに好ましくはピロリジン、ピペリジンなどである。

また、「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチルなど)、 C_{7-19} アラルキル(例、ベンジルなど)などである。

置換基の数は、例えば1ないし5個である。

【0081】

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし10員(好ましくは3ないし8員)含窒素複素環が挙げられる。

具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンジアミン、ヘプタメチレンジアミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、ジヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジアゼパン、オクタヒドロイソキノリンなど)などが挙げられる。

なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該「置換基」は、好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール(例、フェニル、ナフチルなど)、カルバモイル、ヒド

theaforementioned $R^{>3}$ it can use those which.

"heterocyclic group" in said "optionally substituted heterocyclic group", preferably 5 or with 10-member nonaromatic heterocyclic group, furthermore is preferably pyrrolidinyl, bipyridinyl etc.

In addition, "substituent" in "optionally substituted heterocyclic group", C_{1-6} alkyl which preferably halogenation is possible to be done (Such as example and methyl), is C_{7-19} aralkyl (Such as example and benzyl) etc.

number of substituents is for example 1 to 5.

[0081]

With nitrogen atom where $R^{>1}$ and $R^{>2}$ are adjacent in "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle" which is formed, including nitrogen atom of at least one other than for example carbon atom "nitrogen-containing heterocycle" as, 1 through 3 which is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom 3 or 10-member furthermore may include heteroatom you can list (preferably 3 or 8-member) nitrogen-containing heterocycle.

As embodiment, for example aziridine, azetidine, morpholine, thiomorpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, hexamethylene imine, heptamethylene imine, hexahydro pyrimidine, 1,4- [jiazepan], you can list dihydro isoquinoline, and these unsaturated ring amine (Example, such as 1, 2, 5 and 6 -tetrahydropyridine, 1, 4- diazepine, octa hydro isoquinoline) etc.

morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine etc is desirable even among them.

In said "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle", in for example aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

As for said "substituent", preferably, hydroxy; halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done (Such as example and methyl, ethyl); halogen atom, halogenation C_{1-6} alkyl and halogenation which are possible to be done 1 through 3 which is chosen from C_{1-6} alkoxy which is possible to be done the optionally substituted C_{6-14} aryl (Such as example and

ロキシ-C₁₋₆アルキル;C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル(例、エトキシカルボニルメチルなど);C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)で置換されていてもよい C₇₋₁₉アラルキル(例、ベンジル、ジフェニルメチルなど);5 ないし 10 員芳香族複素環基(例、ピリジル、ピリミジンなど);5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニルなど);C₈₋₁₉アリールアルケニル(例、3-フェニル-2-プロパ-2-エニルなど);C₁₋₆アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミドなど);(N-C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキル-カルボキサミド(例、(N-エチル)メチルカルボキサミドなど);ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど);5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基-C₁₋₆アルキル(例、ピロリジニルメチルなど);1 ないし 3 個の C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール-アミノ-C₁₋₆アルキル(例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど)などである。

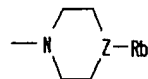
【0082】

R¹ および R² は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成することが好ましい。

とりわけ、R¹ と R² とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどを形成する場合が好ましい。

R¹ および R² が隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」は、好ましくは

【化 46】



[式中の記号は、前記と同意義を示す]である。

ここで、Rb で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記 R³ として例示したものが挙げられる。

Rb は、好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基であり、その具体例としては、例えばハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチルなど);ハロゲン原子(例、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル(例、メチルなど)およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシなど)から

phenyl, naphthyl); carbamoyl; hydroxy -C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkoxy -carbonyl -C₁₋₆alkyl (Such as example and ethoxy carbonyl methyl); with C₁₋₃alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy) optionally substitutable C₇₋₁₉aralkyl (Such as example and benzyl, diphenylmethyl); 5 or 10 -member heteroaromatic group (Such as example and pyridyl, pyrimidinyl); 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as example and pyrrolidinyl, bipyridinyl); C₈₋₁₉arylalkenyl (Example, such as 3 -phenyl -2- prop -2- enyl); C₁₋₆alkyl -carboxamide (Such as example and methyl carboxamide); (N- C₁₋₆alkyl) -C₁₋₆alkyl -carboxamide (Such as example and (N- ethyl) methyl carboxamide); di- C₁₋₆alkyl amino (Such as example and dimethylamino); 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group -C₁₋₆alkyl (Such as example and pyrrolidinyl methyl); 1 through 3 with C₁₋₆alkyl it is a optionally substitutable C₆₋₁₄aryl -amino -C₁₋₆alkyl (Example, such as 2 and 6 -dimethylphenyl aminomethyl) etc.

【0082】

As for R¹ and R², with nitrogen atom which is adjacent it is desirable to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle.

Especially, when R¹ and with nitrogen atom where R² is adjacent piperidino, pyrrolidine -1-yl etc are formed it is desirable.

With nitrogen atom where R¹ and R² are adjacent as for the "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle" which is formed, preferably

[Chemical Formula 46]

It is a [signal in Formula shows same meaning as description above].

Here, it is shown with Rb, "optionally substituted hydrocarbon group" as, it illustrated as for example aforementioned R³ you can list those which.

As for Rb, with preferably optionally substituted hydrocarbon group, as embodiment, for example halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done (Such as example and methyl, ethyl); halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine), halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done (Such as example and methyl) and halogenation 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆

選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(例、フェニル、ナフチルなど); ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル; C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル(例、エトキシカルボニルメチルなど); C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)で置換されていてもよい C₇₋₁₉ アラルキル(例、ベンジル、ジフェニルメチルなど); C₈₋₁₉ アリールアルケニル(例、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど); 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基-C₁₋₆ アルキル(例、ピロリジニルメチルなど); 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール-アミノ-C₁₋₆ アルキル(例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど)などが挙げられる。

Rb は、さらに好ましくは置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールである。

Z は、好ましくは CH である。

式(I''''')中、R_c で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 Rb として例示したものが挙げられる。

Rc は、好ましくは置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールである。

[0083]

R² が隣接する窒素原子および Y とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R¹ と R² とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

[0084]

式(I)で表される化合物の好適な例としては、式(I'), (I''), (I'''), (I'''), (I''''')などで表される化合物が挙げられる。

式(I)で表される化合物のうち、式(I'), (I''), (I''')または(I''''')で表される化合物は新規化合物である。

[0085]

式(I')で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(E)-3-[1-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-

6</sub>alkoxy (Such as example and methoxy) which is possible to be done optionally substituted C₆₋₁₄aryl (Such as example and phenyl , naphthyl); hydroxy -C_{1- 6}alkyl ; C_{1- 6}alkoxy -carbonyl -C_{1- 6}alkyl (Such as example and ethoxy carbonyl methyl); with C_{1- 3}alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy) optionally substitutable C₇₋₁₉aralkyl (Such as example and benzyl , diphenylmethyl); C₈₋₁₉arylalkenyl (Example, such as 3 -phenyl -2- prop -2- enyl); 5 or 8 -member the monocyclic nonaromatic heterocyclic group -C_{1- 6}alkyl (Such as example and pyrrolidinyl methyl); 1 through 3 you can list optionally substitutable C₆₋₁₄aryl -amino -C_{1- 6}alkyl (Example, such as 2 and 6 -dimethylphenyl aminomethyl) etc with C_{1- 6}alkyl .

As for Rb, furthermore there is a friendship preferably optionally substituted ₆₋₁₄ [ariiru] jp11 .

Z is preferably CH.

In type (I'' ; '' ; *), it is shown with Rc, "optionally substituted hydrocarbon group " as, it illustrated asaforementioned Rb you can list those which.

Rc is preferably optionally substituted C₆₋₁₄aryl .

[0083]

With aforementioned R¹ and nitrogen atom where R² is adjacent it forms "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle " with you can list similar ones with nitrogen atom and Y where R² is adjacent it forms "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle " as.

[0084]

Formula (I' ;), (I'' ;), (I'' ; *), (I'' ; ''' ;), you can list compound which is displayed with (I'' ; ''' ; *) etc as preferred example of compound which is displayed with the Formula (I).

Among compound which are displayed with Formula (I), Formula (I' ;), (I'' ;), (I'' ; ''' ;) or compound which is displayed with (I'' ; ''' ; *) is novel compound .

[0085]

You can list compound below as preferred example of compound which is displayed with Formula (I' ;).

(E) - 3 - [1 - [4 - [(4 -methoxy benzyl) oxy] benzoyl] - 2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl] -N, N- dimethyl -2- propene

ジメチル-2-プロペン-1-アミン;

(E)-3-[1-[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;

(E)-3-[1-[4-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;

1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;

(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-

-1-amine;

(E)-3-[1-[4-[(4-methylbenzyl)oxy]benzoyl]-2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl]-N,N-dimethyl-2-propene-1-amine;

(E)-3-[1-[4-[(4-chlorobenzyl)oxy]benzoyl]-2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl]-N,N-dimethyl-2-propene-1-amine;

1-[[6-(4-chlorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-fluorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-chlorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-dimethylamino-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-fluorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-dimethylamino-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-3-dimethylamino-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-chlorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-(1-pyrrolidinyl)-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-fluorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-(1-pyrrolidinyl)-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-(1-pyrrolidinyl)-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-chlorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-dimethylamino-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-fluorophenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-dimethylamino-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

1-[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-6-[(E)-4-dimethylamino-1-butenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline;

(E)-N,N-dimethyl-3-[1-[[4-(4-methylphenyl)-1-bipyridinyl]carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro

キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;

(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン;1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;(E)-3-[1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;(E)-3-[1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン;1-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;1-[[5-(4-メチルフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(1-メチル-3-ピペリジニリデン)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン;1-[5-(4-クロロフェニル)-2-フロイル]-6-[(E)-3-(4-フェニル-1-ピペリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン。

[0086]

式(I')で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ブタン-2-オン;4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-2-オン;4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-2-オン;4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン-2-オン;4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-プロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-2-オン;1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ

-6-quinoliny] - 2 -propene -1- amine ;

(E) -N, N- dimethyl -3- [1 - [[4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] - 2 -propene -1- amine ; (E) -N, N- dimethyl -3- [1 - [[4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] - 2 -propene -1- amine ;1- [[4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] carbonyl] - 6 - [(E) - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ;1- [[4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] carbonyl] - 6 - [(E) - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ;1- [[4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] carbonyl] - 6 - [(E) - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ; (E) - 3 - [1 - [[4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -piperazinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine ; (E) - 3 - [1 - [[4 - (4 -methylphenyl) - 1 -piperazinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine ; (E) - 3 - [1 - [[4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperazinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine ;1- [[5 - (4 -fluorophenyl) - 2 -pyridinyl] carbonyl] - 6 - [(E) - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ;1- [[5 - (4 -methylphenyl) - 2 -pyridinyl] carbonyl] - 6 - [(E) - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline ;1- [[6 - (4 -chlorophenyl) - 3 -pyridinyl] carbonyl] - 6 - [(1 -methyl -3- [piperidinylidene]) methyl] - 1, 2 and 3, 4 -tetrahydroquinoline ;1- [5 - (4 -chlorophenyl) - 2 -furoyl] - 6 - [(E) - 3 - (4 -phenyl -1- bipyridinyl) - 1 -propenyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline .

[0086]

You can list compound below as preferred example of compound which is displayed with type (I'' ;).

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-isoquinoliny] - 1 -butanone ;4- [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone ;4- [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (3 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone ;4- [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -ethyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanone ;4- [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (3 -propyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone ;1- (3 -benzyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone ;1- (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -

ル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタン-1-オン; 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-イル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン。

【0087】

上記した式(I')または(I'')で表される化合物以外に、式(I)で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン; 1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-6-[(E)-3-ピペリジノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン; (E)-3-[1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン; (E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン; (E)-4-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-3-ブテン-1-アミン; 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-1-オン; 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-1-オン; 4-オキソ-N-(2-フェネチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド; 4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド; N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド。

また、式(I)で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物も挙げられる。

7-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]ブ

[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-4-oxo-1-butanone; 4-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-4-oxobutane-1-on; 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-4-oxo-1-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)-1-butanone; 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-(2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)-4-oxo-1-butanone; 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-(2 and 3-dihydro-1H-isoindole-5-yl)-4-oxo-1-butanone.

【0087】

Formula which you inscribed (I') or other than compound which is displayed with (I'), you can list compound below as preferred example of compound which is displayed with Formula (I).

(E)-3-[1-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinolinyl]-N,N-dimethyl-2-propene-1-amine; 1-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]-6-[(E)-3-piperidino-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline; (E)-3-[1-[(1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]-2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl]-N,N-dimethyl-2-propene-1-amine; (E)-3-[1-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]-2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl]-N,N-dimethyl-2-propene-1-amine; (E)-4-[1-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinolinyl]-N,N-dimethyl-3-butene-1-amine; 1-(3-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-butanone; 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-1-butanone; 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-1-butanone; 4-oxo-N-(2-phenethyl)-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide; 4-oxo-N-(3-phenylpropyl)-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide; N-[2-(1H-indole-3-yl)ethyl]-4-oxo-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide.

In addition, also compound below is listed as preferred example of compound which is displayed with Formula (I).

7-[3-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]propoxy]-

ロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -cyclopentyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
3-ベンジル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	3 -benzyl -7- [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
3-アセチル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソブチリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -isobutyryl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
3-ベンゾイル-7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	3 -benzoyl -7- [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
tert-ブチル 7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-1,2,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート、	t- butyl 7- [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 1, 2, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -3- carboxylate ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 - (methyl sulfonyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-N-エチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド、	7 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] -N- ethyl -1, 2, 4, 5-tetrahydro -3H-3- benz azepine -3- carboxamide ,
7-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (2 and 4 -difluoro phenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	7 - [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
3-イソプロピル-7-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	3 -isopropyl -7- [3 - [4 - (3 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,
3-イソプロピル-7-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、	3 -isopropyl -7- [3 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

ペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-イソプロピル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-イソプロピル-7-[3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-アセチル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-アセチル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-イソブチリル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-イソブチリル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、

3-アセチル-7-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-アセチル-7-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]-N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]プロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロ

propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -isopropyl -7- [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -isopropyl -7- [3 - [4 - (3 -trifluoromethyl phenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -isobutyryl -7- [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -isobutyryl -7- [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

7 - [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 - (methyl sulfonyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

7 - [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 3 - (methyl sulfonyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine ,

3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (3 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (2 and 4 -difluoro phenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (3 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 -acetyl -7- [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3 and 4, 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , 3 - [(3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) oxy] -N- [3 - (4 -methylphenyl) propyl] propane amide , N- [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 3 - [(3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) oxy] propane amide , N- [3 - (3 -chlorophenyl) propyl] - 3 - [(3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) oxy] propane amide , N- [3 - (2 -chlorophenyl) propyl] - 3 - [(3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine

ロパンアミド、N-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロパンアミド、N-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-[(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロパンアミド、3-(4-クロロフェニル)-N-[3-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)オキシ]プロピル]-1-プロパンアミン、(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-2-ブテン-1-オン、(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテン-1-オン、(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-2-ブテン-1-オン、8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-ベンジル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソブチリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-ベンゾイル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-N-エチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキサミド、8-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソプロピル-8-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソプロピル-8-[3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェ

-7-yl) oxy] propane amide, 3-(4-chlorophenyl)-N-[3-[(3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl) oxy] propyl]-1-propane amine, (E)-4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-4-oxo-1-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]-2-butene-1-on, (E)-4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-4-oxo-1-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-2-butene-1-on, (E)-4-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-1-(3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-4-oxo-2-butene-1-on, 8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-3-cyclopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-benzyl-8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-isobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-benzoyl-8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3 and 4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-(methyl sulfonyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-N-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxamide, 8-[3-[4-(4-fluorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(2 and 4-difluoro phenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-methylphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-isopropyl-8-[3-[4-(3-methylphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-isopropyl-8-[3-[4-(2-methylphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-isopropyl-8-[3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-methylphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-(methyl sulfonyl)-2 and 3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 8-[3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2-(methyl sulfonyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-acetyl-8-[3-Osamu propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-acetyl-8-[3-[4-(3-fluorophenyl)-1-bipyridinyl] propoxy]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine, 2-acetyl-8-[3-[4-(2

ニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソブチリル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソブチリル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]-N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]プロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、N-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、N-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、3-(4-クロロフェニル)-N-[3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロピル]-1-プロパンアミン。

[0088]

化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''''')または(I''''')の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

and 4 -difluoro phenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2- acetyl -8- [3 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2- acetyl -8- [3 - Broadax propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2- acetyl -8- [3 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , 2- acetyl -8- [3 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3 and 4, 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , 3- [(2 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) oxy] -N- [3 - (4 -methylphenyl) propyl] propane amide , N- [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 3 - [(2 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) oxy] propane amide , N- [3 - (3 -chlorophenyl) propyl] - 3 - [(2 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) oxy] propane amide , N- [3 - (2 -chlorophenyl) propyl] - 3- [(2 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) oxy] propane amide , 3- (4 -chlorophenyl) -N- [3 - [(2 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benzo azepine -8-yl) oxy] propyl] - 1 -propane amine . 4 -methylphenyl 4 - * - 1 -bipyridinyl 3 - * propoxy 4 -methoxyphenyl 3 - [4 - * - 1 -bipyridinyl] propoxy 4 -fluorophenyl 4 - * - 1 -bipyridinyl 3 -methylphenyl 4 - * - 1 -bipyridinyl

[0088]

compound (I) , (I') , (I''') , (I'''') , (I''''') or as salt of (I''''') , you can listof for example inorganic base of salt , ammonium salt , organic base salt etc of salt , inorganic acid of salt , organic acid the salt , basic or acidic amine acid

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

例えば、化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')または(I''')は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。

また、化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')または(I''')は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0089】

化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')および(I''') (以下、本発明化合物と略記することがある)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。

amino acid .

As preferred example of salt of inorganic base , you can list for example sodium salt , potassium salt or other alkali metal salt ; calcium salt , magnesium salt , barium salt or other alkaline earth metal salt ; aluminum salt etc.

As preferred example of salt of organic base , you can list salt of the for example trimethyl amine , triethylamine , pyridine , picoline , ethanolamine , diethanolamine , triethanolamine , dicyclohexyl amine , N, N- dibenzyl ethylenediamine etc.

As preferred example of salt of inorganic acid , you can list salt of the for example hydrochloric acid , hydrobromic acid , nitric acid , sulfuric acid , phosphoric acid etc.

As preferred example of salt of organic acid , you can list salt of the for example formic acid , acetic acid , trifluoroacetic acid , fumaric acid , oxalic acid , tartaric acid , maleic acid , citric acid , succinic acid , malic acid , methane sulfonic acid , benzenesulfonic acid , p-toluenesulfonic acid etc.

As preferred example of salt of basic amino acid , you can list salt of the for example arginine , lysine , ornithine , etc you can list salt of for example aspartic acid , glutamic acid etc as preferred example of the salt of acidic amino acid .

pharmacologically acceptable salt is desirable even in these salt .

for example compound (I) , (I*) , (I'') , (I'' *) , (I'' '') or (I'' '' *) , when it possesses acidic functional group , alkali metal salt (Such as for example sodium salt , potassium salt) , may form alkaline earth metal salt (Such as for example calcium salt , magnesium salt , barium salt) or other inorganic salt , ammonium salt etc.

In addition, compound (I) , (I*) , (I'') , (I'' *) , (I'' '') or (I'' '' *) , when it possesses basic functional group , may form acetate , sulfate , phosphate , hydrobromide or other inorganic salt ; or acetate , maleate , fumarate , succinate , methane sulfonate , p-toluenesulfonic acid salt , citrate , tartrate or other organic salt .

【0089】

compound (I) , (I*) , (I'') , (I'' *) , (I'' '') and (I'' '' *) (Below, the compound of this invention there are times when you briefly describe.) is good with

水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、本発明化合物は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など)で標識されていてもよい。

【0090】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。

具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0091】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0092】

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。

例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミ

whichever of anhydride, hydrate.

In case of hydrate, it is possible to have possessed water molecule of 0.5 or 3, furthermore, the compound of this invention may be done labelling with corresponding element (Such as example and ^3H , ^{14}C , ^{35}S).

【0090】

When the compound of this invention, optical isomer, configurational isomer, positional isomer, rotational isomer is contained, as it is contained, these as the compound of this invention with synthesis technique, isolation technique of itself public knowledge it can acquire each one as the single article.

When optical isomer exists in for example the compound of this invention, also optical isomer which is divided from said compound is included in the compound of this invention.

It can produce said optical isomer, with itself known method.

Concretely, optically active synthetic intermediate is used, or, following mixture of racemate of final product to conventional method, you obtain optical isomer by optical resolution doing.

【0091】

As optical separation method, it can use fractional recrystallization method, chiral column method, diastereomer method etc which is detailed below the itself known method, for example.

1) fractional recrystallization method

racemate and optically active compound (for example (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, (+)-1-phenethylamine, (-)-1-phenethylamine, cinchonine, (-) such as -cinchonidine, brucine) with forming salt, method which separates this with fractional recrystallization method, passing by neutralization step due to desire, obtains optical isomer of free

【0092】

2) chiral column method

Applying racemate or its salt on column (chiral column) for optical isomer separation, method which it separates

In case of for example liquid chromatography, ENANTIO-OVM (Tosoh supplied) or, mixture of optical isomer is added to Daicel supplied CHIRAL series or other chiral column, optical isomer is separated water and various buffer (for example phosphate buffer), as solution which organic solvent (Such as for example ethanol, methanol, isopropanol, acetonitrile, trifluoroacetic acid, diethylamine)

ンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。

また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0093】

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。

例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。

一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。

分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0094】

化合物(I')または(I'')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I')または(I'')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')または(I'')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I')または(I'')に変化する化合物をいう。

化合物(I')または(I'')のプロドラッグとしては、化合物(I')または(I'')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I')または(I'')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など];化合物(I')または

alone or is mixed by developing.

In addition, in case of for example gas chromatography, using CP-Chirasil-DeX CB (GL Sciences, Inc. make) or other chiral column, it separates.

[0093]

3) diastereomer method

After designates mixture of racemate as mixture of diastereomer with optically active reagent, and chemical reaction passing by conventional separation means (for example division recrystallization, chromatographic method etc), etc designating this as single substance, method, which obtains optical isomer by separating the optically active reagent site due to hydrolysis reaction or other chemical treatment

When for example the compound of this invention hydroxy or 1, it possesses secondary amino in intramolecular, said compound and optically active organic acid (for example MTPA { α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acid}, (-)-menthoxy acetic acid etc) etc it attaches on condensation reaction and it can acquire respective ester or diastereomer of amide due to especially.

On one hand, when the compound of this invention has carboxylic acid group, said compound and optical activity amine or alcohol reagent it attaches on condensation reaction and respective amide or the diastereomer of ester is acquired due to especially.

diastereomer which is separated attaches on acid hydrolysis or basic hydrolysis reaction and is converted to optical isomer of original compound due to especially.

[0094]

compound (I*) or as for prodrug of (I'''), under menses condition in the in-vivo with reaction compound (I*) or in compound, namely enzymatic which with such as enzyme is converted to (I''') and stomach acid oxidation, reduction, hydrolysis etc happens and hydrolysis etc happens compound (I*) or with compound, stomach acid etc which changes in (I''') and compound (I*) or is compound which changes in (I''').

compound (I*) or as prodrug of (I'''), compound (I*) or amino group of (I''') to acylation, alkylation, phosphoric acid compound which is converted [Example and compound (I*) or amino group of (I''') eicosanoyl conversion, alanyl conversion, pentyl amino carbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methoxycarbonyl conversion, tetrahydrofuranyl conversion and the pyrrolidyl methylated, pivaloyl oxy methylated, t-butylated is done such as

(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I')または(I'')の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I')または(I'')のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I')または(I'')のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I')または(I'')から製造することができる。

また、化合物(I')または(I'')のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')または(I'')に変化するものであってもよい。

なお、化合物(I)、(I''), (I''')および(I''')もプロドラッグとして用いてもよい。

これらの化合物のプロドラッグとしては、前記化合物(I')または(I'')のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

【0095】

本発明化合物は、以下に詳述する[製造法 1]ないし[製造法 10]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物(II)、化合物(III)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(IIIa)、化合物(IIIaa)、化合物(IIIab)、化合物(IIIac)、化合物(IIIb)、化合物(IIIc)、化合物(IVa)、化合物(IVb)、化合物(IVc)、化合物(IVd)、化合物(Va)、化合物(VIa)、化合物(VIaa)、化合物(VIIa)、化合物(VIIId)、化合物(VIIg)、化合物(VIIIe)、化合物(IXa)、化合物(IXb)、化合物(IXe)、化合物(IXg)、化合物(Xa)、化合物(Xb)、化合物(Xf)、化合物(XIa)、化合物(XIf)、化合物(XIg)は、それぞれ塩として用いてもよい。

compound which]; compound (I*) or hydroxy group of (I'') acylation , alkylation , phosphoric acid conversion and to boric acid compound which is converted (Example and compound (I*) or hydroxy group of (I'') acetylation , palmitoyl conversion, propanoyl conversion, pivaloyl conversion, succinyl conversion, fumaryl conversion, alanyl conversion and dimethylamino methyl carbonylation is done such as compound which); compound (I*) or compound [Example and compound (I*) or carboxyl group of (I'') ethyl esterification , phenyl esterification , carboxymethyl esterification , dimethylamino methyl esterification , pivaloyl oxy methyl esterification , ethoxy carbonyl oxy ethyl esterification , phthalidyl esterification , (5 -methyl -2- oxo -1, 3- dioxolene -4- yl) methyl esterification , cyclohexyloxy carbonyl ethyl esterification , methyl amidation is done such as compound which] etc which esterification , amidation is done you can list carboxyl group of (I'') .

With itself known method compound (I*) or it can produce these compound from (I'') .

In addition, compound (I*) or prodrug of (I'') seems that from the Hirokawa Shoten 1990 publication "Development of drug " Vol.7 molecular design 163 page is stated in 198 page , compound (I*) or it is possible to be something which changes in (I'') with physiological condition .

Furthermore, it is possible to use compound (I), (I'' *), (I'' '') and (I'' '' *) as prodrug .

As prodrug of these compound , aforementioned compound (I*) or you can list those which are similar to prodrug of (I'') .

【0095】

Below you detail the compound of this invention , [production method 1] or [production method 10], or it can produce with method which corresponds to this.

Furthermore, compound which is used as starting material compound (II), compound (III), compound (V), compound (VI), compound (IIa), compound (IIb), compound (IIIa), compound (IIIaa), compound (IIIab), compound (IIIac), compound (IIIb), compound (IIIc), compound (IVa), compound (IVb), compound (IVc), compound (IVd), compound (Va), compound (VIa), compound (VIaa), compound (VIIa), compound (VIIId), compound (VIIg), compound (VIIIe), compound (IXa), compound (IXb), compound (IXe), compound (IXg), compound (Xa), compound (Xb), compound (Xf), compound (XIa), compound (XIf), it is possible to use compound (XIg), respectively as the salt .

このような塩としては、前記した化合物(I)などの塩として例示したものが用いられる。

【0096】

下記の[製造法 1]ないし[製造法 10]において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

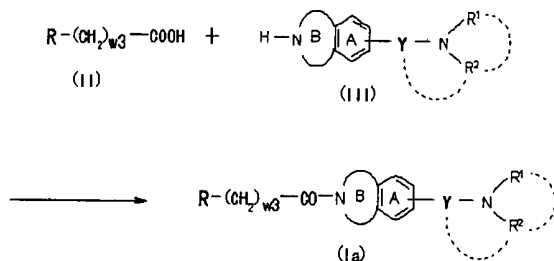
このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0097】

[製造法 1] 式(I)において X が $-(CH_2)_{w3}CO-$ ($w3$ は前記と同意義を示す) である化合物(Ia)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化 47】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【0098】

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1 ないし 5 当量の化合物(II)、および 1 ないし 2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。

As salt a this way, it can use those which it illustrated beforeas compound (I) or other salt which was inscribed.

[0096]

Description below [production method 1] or in [production method 10], when alkylation reaction , hydrolysis reaction , amination reaction , esterification reaction , amidation reaction , esterification reaction , etherification reaction , oxidation reaction , reduction reaction etc is done, these reactions are done, following to itself known method .

for example Organic Functional Group Preparations (organic FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 2 nd edition , Academic Press corporations (Academic Press, Inc.) 1989 publications; you can list method etc which is stated in comprehensive *organic *trans formation (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 publication etc as the method a this way.

[0097]

X - as for compound (Ia) which is a $(CH_{w3})_{w3}CO-$ ($w3$ shows same meaning as description above.), is produced with for example below-mentioned amidation reaction in [production method 1] Formula (I).

(amidation reaction)

[Chemical Formula 47]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

Below-mentioned "method which uses dehydration condensation agent " with "method which uses reactive derivative of carboxy " is included in said "amidation reaction " .

[0098]

method which uses i) dehydration condensation agent

compound (III), compound of 1 to 5 equivalent (II), and dehydration condensation agent of 1 or 2 equivalent , it reacts in inert solvent .

必要に応じ、1 ないし 1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし 5 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。

なかでも WSC が好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくは DMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくは THF)などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0099】

「塩基」としては、例えば

1)例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2)例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3)例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン)などのアミン類;例えばピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

According to need, it is possible 1 -hydroxybenzotriazole to (HOBT) and/or catalyst amount of 1 or 1.5 equivalent or under coexisting of base of 5 equivalent to react.

said "dehydration condensation agent " as, for example dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 1 -ethyl -3- you can list (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate (WSC) etc.

WSC is desirable even among them.

"inert solvent " As, for example nitrile solvent (preferably acetonitrile), amide type solvent (preferably DMF), halogenated hydrocarbon solvent (preferably dichloromethane), you can list ether solvent (preferably THF) etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

[0099]

"base " As, for example

1) hydrogenation product of for example alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and lithium hydride , sodium hydride , potassium hydride , calcium hydride), amides of alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and lithium amide , sodium amide , lithium diisopropyl amide , lithium dicyclohexyl amide , lithium hexamethyl disilazide , sodium hexamethyl disilazide , potassium hexamethyl disilazide), lower alkoxide (Such as example and sodium methoxide , sodium ethoxide , potassium t- butoxide) or other strong base ; of alkali metal or alkaline earth metal

2) hydroxide of for example alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and sodium hydroxide , potassium hydroxide , lithium hydroxide , barium hydroxide), carbonate of alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and sodium carbonate , potassium carbonate , cesium carbonate), bicarbonate (Such as example and sodium hydrogen carbonate , potassium hydrogen carbonate) or other inorganic base ; of alkali metal or alkaline earth metal and

3) for example triethylamine , diisopropyl ethylamine , N-methylmorpholine , dimethylamino pyridine , DBU (1 and 8 -diazabicyclo {5.4 . 0} [undesu] - 7 -en), you can list DBN (1 and 5 -diazabicyclo {4.3 . 0} non -5-en) or other amines ;for example pyridine , imidazole , 2, 6-lutidine or other basic heterocyclic compound or other organic base etc.

triethylamine , 4- dimethylamino pyridine etc is desirable even in base which you inscribed.

反応温度は、通常室温(0 ないし 30 deg C、以下同様)である。

反応時間は、例えば 10 ないし 24 時間である。

[0100]

ii)カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 3 当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。

必要に応じ、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個である。

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。

反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

[0101]

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

reaction temperature is room temperature (Similarity of 0 to 30 deg C, or less) usually.

reaction time for example 10 or is 24 hours.

[0100]

method which uses reactive derivative of ii) carboxy

reactive derivative of compound (II) and compound (III) of 1 to 5 equivalent (preferably 1 through 3 equivalent), it reacts in inert solvent.

According to need, it is possible to react under coexisting of the base of 1 or 10 equivalent, preferably 1 through 3 equivalent.

compound (II) "reactive derivative" as, for example acid halide (Such as example and acid chloride, acid bromide), mixed acid anhydride (Example, C_{1-6} alkyl-carboxylic acid, C_{6-10} aryl-carboxylic acid or C_{1-6} alkyl carbon dioxide such as acid anhydride), you can list active ester (Example, optionally substituted phenol, 1-hydroxybenzotriazole or N-hydroxy succinimide such as ester) etc.

In said "optionally substituted phenol", for example halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{1-6} alkyl, halogenation which nitro, halogenation is possible to be done you can list C_{1-6} alkoxy which is possible to be done "substituent" as.

number of substituents is for example 1 to 5.

said "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done" as, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "substituent" as.

As embodiment of "optionally substituted phenol", you can list for example phenol, penta chlorophenol, pentafluorophenol, p-nitrophenol etc.

reactive derivative is preferably acid halide.

[0101]

"inert solvent" As, you can list for example ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent, water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, THF, dichloromethane, chloroform etc is desirable even among them.

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常 -20 deg C ないし 50 deg C、好ましくは室温である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

[0102]

また、式: $R-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$ (記号は前記と同意義を示す) で表されるスルホン酸、または式: $R-(CH_2)_{w3}-SOOH$ (記号は前記と同意義を示す) で表されるスルフィン酸を、上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」と同様の方法に付すことによって、それぞれ式(I)において X が $-(CH_2)_{w3}SO_2-$ または $-(CH_2)_{w3}SO-$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物を製造することができる。

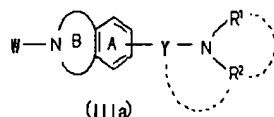
[0103]

化合物(II)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(III)は、自体公知の方法、例えば、ケミカル ファーマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), 36, 4377 (1988)、特表平 9-506885、特表平 10-504315 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

例えば、化合物(III)は、式

【化 48】



[式中、W はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物を脱保護反応に付し、W を除去することにより製造することができる。

W で示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、ア

"base " As, it can use those which are similar to description above.

said base is preferably, sodium hydride, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature .

reaction time , usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

[0102]

In addition, X - $(CH_{w2})_{w3}-SO_{w2}-$ or - can produce compound which is a $(CH_{w2})_{w3}-SO-$ (signal shows same meaning as description above.) sulfonic acid , which is displayed with thetype: $R-(CH_{w2})_{w3}-SO_{w2}-OH$ (signal shows same meaning as description above.) or sulfinic acid which is displayed with thetype: $R-(CH_{w2})_{w3}-SOOH$ (signal shows same meaning as description above.), description above "method which uses reactive derivative of carboxy " with it attaches on the similar method and with thing, in respective Formula (I).

[0103]

It can produce compound (II), itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce compound (III), itself known method , for example chemical [faamashuutikaru] bulletin (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL)), 36 and 4377 (1988), method which is stated in Japanese Publication of International Patent Application 9-506885, Japanese Publication of International Patent Application 10-504315 etc or with method which corresponds to that.

As for for example compound (III), formula

[Chemical Formula 48]

compound which is displayed with [In Formula, as for W protecting group of amino group , as for the other signal same meaning as description above it shows] it attaches on deprotection reaction , it can produce by removing W.

for example formyl , C_{1-6} alkyl -carbonyl (Such as example and acetyl , propanoyl), C_{1-6} alkoxy

セチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0104]

脱保護反応は、例えば化合物(IIIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸またはアルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)等の塩基の水溶液中、好ましくは 20 deg C ないし 140 deg C に保持することにより行われる。

該酸または塩基の使用量は、化合物(IIIa)に対して通常 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。

酸または塩基の強さは、通常、0.1 規定ないし 18 規定、好ましくは 1 規定ないし 12 規定である。

反応時間は、通常 0.5 時間ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 24 時間である。

また、W が t-ブトキシカルボニル基等の場合、脱保護反応は、化合物(IIIa)を有機酸(例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等)に溶解し、通常 -20 deg C ないし 200 deg C、好ましくは 0 deg C ないし 100 deg C に保持することにより行うこともできる。

該有機酸の使用量は、化合物(IIIa)に対して 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 40 当量である。

脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に、化合物(IIIa)を接触還元反応に付すことにより行うこともできる。

-carbonyl (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), benzoyl, C_{7-10} aralkyl-carbonyl (Such as example and benzyl carbonyl), C_{7-14} aralkyloxy-carbonyl (Such as example and benzyloxycarbonyl, 9-fluorenyl methoxycarbonyl), trityl, phthaloyl, N, N-dimethylamino methylene, silyl (Such as example and trimethylsilyl, triethyl silyl, dimethylphenyl silyl, t-butyl dimethyl silyl, t-butyl diethyl silyl), it can use C_{2-6} alkenyl (Example, such as 1-allyl) etc as protecting group of amino group which is shown with W.

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{1-6} alkoxy (Such as example and methoxy, ethoxy, propoxy) or optionally substitutable with such as nitro

[0104]

deprotection reaction is done for example compound (IIIa), in aqueous solution of mineral acid (for example hydrochloric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid, iodic acid, periodic acid etc) or other acid or alkali metal hydroxide (for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide etc) or other base, preferably 20 deg C or by keeping in 140 deg C.

amount used of said acid or base usually is 1 or 100 equivalent, preferably 1-40 equivalent vis-a-vis compound (IIIa).

strength of acid or base, usually, is 0.1 rule or 18 rule, preferably 1 normal or 12 rule.

reaction time, usually 0.5 hours or 48 hours, preferably 1 hour or is 24 hours.

In addition, W in case of t-butoxycarbonyl group or other, deprotection reaction melts compound (IIIa) in organic acid (for example trifluoroacetic acid, formic acid, acetic acid, methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid etc), it is possible also to do usually - by keeping in 20 deg C or 200 deg C, preferably 0 deg C or 100 deg C.

amount used of said organic acid is 1 or 100 equivalent, preferably 1-40 equivalent vis-a-vis compound (IIIa).

deprotection reaction, in for example ethanol or other alcoholic solvent and acetic acid or other solvent, under ambient pressure or according to need pressurizing, compound (IIIa) attaches on catalytic reduction reaction with palladium, palladium-carbon, raney nickel, raney cobalt, platinum oxide etc as catalyst, it is possible also to do due to

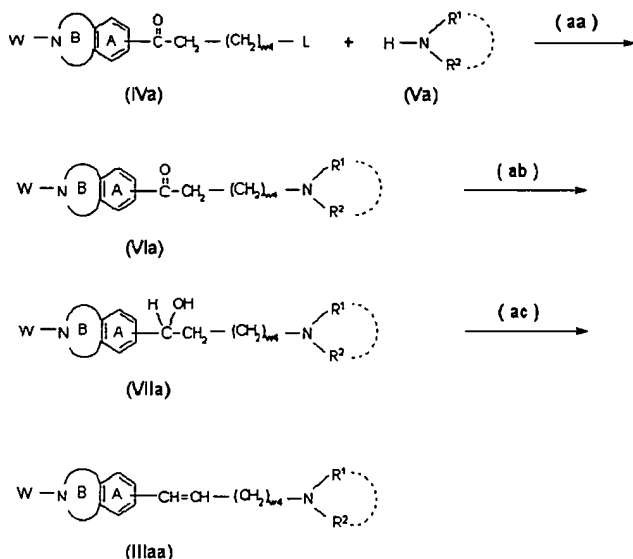
[0105]

化合物(IIIa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

例えば、化合物(IIIa)のうち、Y が C₂₋₆ アルケニレン[例えば、-CH=CH-(CH₂)_{w4}- (w4 は前記と同意義を示す)]である化合物(IIIaa)は、例えば以下の[反応式 1-1]にしたがって製造することができる。

[反応式 1-1]

[化 49]



[式中、L は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

[0106]

工程(aa)では、化合物(IVa)と化合物(Va)との縮合反応により、化合物(VIa)を製造する。

L で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル

especially.

[0105]

It can produce compound (IIIa), itself known method or with method which corresponds to that.

Among for example compound (IIIa), following to [reaction scheme 1-1] below for example, it can produce compound (IIIaa) where Y is C₂₋₆ alkenylene [for example -CH=CH-(CH₂)_{w4}- (w4 shows same meaning as description above.)].

[reaction scheme 1-1]

[Chemical Formula 49]

[In Formula, as for L leaving group, as for other signal the same meaning as description above it shows]

[0106]

With step (aa), compound (VIa) is produced compound (IVa) with the compound (Va) with with condensation reaction.

It is shown with L, for example halogen atom (Such as example and chlorine, bromine, iodine), C₁₋₆ alkyl sulfonyloxy which halogenation is possible to be done (Such as example and methane sulfonyloxy, ethane sulfonyloxy, trifluoromethane sulfonyloxy), you can list optionally substituted C₆₋₁₀ aryl sulfonyloxy, hydroxy etc "leaving group" as.

In said "optionally substituted C₆₋₁₀ aryl sulfonyloxy", for example halogen atom (Such as example and chlorine, bromine, iodine), you can list C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy etc which

または C₁₋₆ アルコキシなどが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

【0107】

本縮合反応は、通常不活性溶媒中で行われる。

該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

化合物(Va)の使用量は、化合物(IVa)に対し、1 ないし 100 当量である。

また、化合物(Va)を反応溶媒量用いてもよい。

反応温度は約-20 deg C ないし 200 deg C、好ましくは室温ないし 100 deg C である。

反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

本縮合反応は、塩基の存在下に行ってもよい。

該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、化合物(IVa)に対し、0.1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 10 当量である。

【0108】

化合物(IVa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

halogenation is possible to be done "substituent " as.

number of substituents is for example 1 through 3 .

As embodiment of "optionally substituted C₆₋₁₀ aryl sulfonyloxy ", you can list benzene sulfonyloxy , p- toluene sulfonyloxy , 1- naphthalene sulfonyloxy , 2- naphthalene sulfonyloxy etc.

said "leaving group ", preferably , halogen atom (Such as example and chlorine , bromine , iodine) , is methane sulfonyloxy , trifluoromethane sulfonyloxy , p- toluene sulfonyloxy etc.

[0107]

This condensation reaction is done usually in inert solvent .

said "inert solvent " as, you can list for example alcoholic solvent , ether solvent , halogenated hydrocarbon solvent , aromatic type solvent , nitrile solvent , amide type solvent , ketone solvent , sulfoxide solvent , water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile , N, N- dimethylformamide (DMF) , acetone , ethanol , pyridine etc is desirable even among them.

amount used of compound (Va) is 1 or 100 equivalent vis-a-vis compound (IVa) .

In addition, reaction solvent amount it is possible to use compound (Va) .

reaction temperature is approximately - 20 deg C or 200 deg C, preferably room temperature or 100 deg C.

reaction time is for example approximately 0.5 hours or 1 day .

It is possible to do this condensation reaction , under existing of base .

said base is preferably , sodium hydride , potassium carbonate , sodium carbonate , sodium hydroxide , potassium hydroxide , sodium hydrogen carbonate , potassium hydrogen carbonate , triethylamine , pyridine etc.

amount used of base is 0.1 to 100 equivalent , preferably 1 or 10 equivalent vis-a-vis compound (IVa) .

[0108]

It can produce compound (IVa) , itself known method or with method which corresponds to that.

化合物(IVa)は、例えば特開平 6-166676 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

また、化合物(Va)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

[0109]

工程(ab)では、化合物(VIa)を還元反応に付すことにより、化合物(VIIa)を製造する。

本還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて行うことができる。

還元反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドリドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンゲバンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

[0110]

工程(ac)では、化合物(VIIa)を脱水反応に付すことにより、化合物(IIIa)を製造する。

本脱水反応は、加熱条件下あるいは室温下に、必要に応じ酸触媒(例、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ素など)を用いることによって行うことができる。

また、脱水反応は、塩化チオニル-ピリジン、オキシ塩化リン-ピリジンなどの活性化剤を用いて行うこともできる。

脱水反応は、例えばオーガニック シンセシス (Org. Synth.), I, 183 (1941)、オーガニック シンセシス (Org. Synth.), I, 430 (1941)、オーガニック シンセシス (Org. Synth.), III, 204 (1955)、オーガニ

It can produce compound (IVa), method which is stated in for example Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-166676 etc or with method which corresponds to that.

In addition, it can produce compound (Va), itself known method or with method which corresponds to that.

[0109]

With step (ab), compound (VIa) it attaches on reduction reaction and it produces compound (VIIa) due to especially.

To do making use of for example sodium borohydride, lithium aluminum hydride, triethyl silane or other reductant it is possible this reduction reaction.

As for reduction reaction, for example reduction [uizu] complex metal [hidoridozu] (Reduction with complex metal Hydrides) Interscience, New York (1956), chemical [sosaetii] [rebyuuzu] (Chem. Soc. rev.), 5 and 23 (1976), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 633 (1974), journal of di American chemical [sosaetii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)) 91 and 2967 (1969), journal of organic chemistry (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH)), 29, 121 (1964), organic reactions (Org. Reactions), 1, 155 (1942), to [angebante] [mii] (Angewandte Chemie), 71, 726 (1956), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 633 (1974), journal of di American chemical [sosaetii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 80 and 2896 (1958), organic reactions (Org. Reactions), 4, 378 (1948), journal of di American chemical [sosaetii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), method which is stated in 108 and 3385 (1986) etc or following to method etc which corresponds to that, it is possible to do.

[0110]

With step (ac), compound (VIIa) it attaches on dehydration reaction and it produces compound (IIIa) due to especially.

Under heating condition or under room temperature, to do by fact that acid catalyst (Such as example and sulfuric acid, phosphoric acid, potassium hydrogen sulfate, p-toluenesulfonic acid, boron trifluoride ether complex, iodine) is used according to need it is possible this dehydration reaction.

In addition, dehydration reaction can also do making use of thionyl chloride-pyridine, phosphorous oxychloride-pyridine or other activator.

As for dehydration reaction, for example organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), I, 183 (1941), organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), I, 430 (1941), organic Synthesis (0039 - 7881,

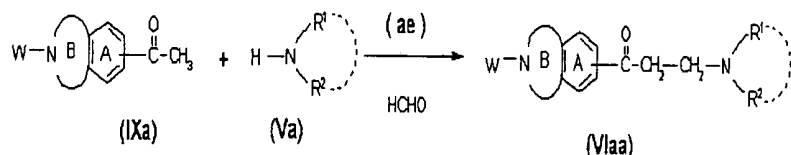
ック シンセシス (Org. Synth.), VI, 307 (1988), シンセシス (Synthesis), III, 1159 (1980), ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 106, 6690 (1984), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 599 (1971) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0111】

また、[反応式 1—1]で用いられる化合物(VIa)のうち、w4 が 1 である化合物(VIaa)は、例えば以下の[反応式 1—2]に従い、化合物(IXa)、化合物(Va)およびホルムアルデヒドをマンニツヒ反応に付すことにより製造することができる。

[反応式 1—2]

【化 50】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0112】

工程(ae)におけるマンニツヒ反応は、例えばオーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 303 (1942)、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 18, 1299 (1977) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

化合物(IXa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(IXa)は、例えばジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランスダクション 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1), 2993 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0113】

化合物(VIaa)は、以下の[反応式 1—3]によっても製造することができる。

[反応式 1-3]

【化 51】

SYNTBF)(Organic Synthesis), III, 204 (1955), organic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Organic Synthesis), VI, 307 (1988), Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), III, 1159 (1980), journal of di American chemical [sosaetii] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 106 and 6690 (1984), Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) letters (Tetrahedron Letters (0040 - 4039, TELEAY)), method which is stated in 599 (1971) etc or following to method which corresponds to that, it is possible to do.

【0111】

In addition, among compound (VIa) which are used with [reaction scheme 1- 1], w4 1 as for compound (VIaa) which is, compound (IXa), compound (Va) and the formaldehyde attaches on Mannich reaction in accordance with [reaction scheme 1- 2] below for example ,can produce due to especially.

[reaction scheme 1- 2]

[Chemical Formula 50]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

【0112】

for example organic reactions (Org. Reactions), 1,303 (1942), Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB) letters (Tetrahedron Letters (0040 - 4039, TELEAY)), method which is stated in 18 and 1299 (1977) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible Mannich reaction in step (ae).

It can produce compound (IXa), itself known method or with method which corresponds to that.

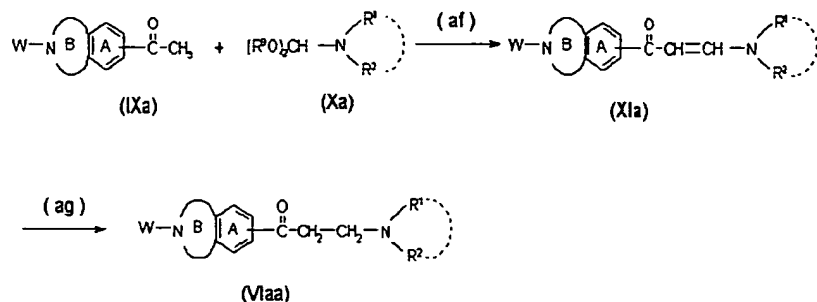
It can produce compound (IXa), for example Journal of the Chemical Society * Perkin [toransudakushon] 1 (Journal of the Chemical Society (JCSIA), Perkin Trans. 1), method which is stated in 2993 (1994) etc or with method which corresponds to that.

【0113】

It can produce compound (VIaa), even with [reaction scheme 1- 3] below.

[reaction scheme 1- 3]

[Chemical Formula 51]



[式中、R⁹はC₁₋₆アルキルを、その記号は前記と同意義を示す]

R⁹で示される「C₁₋₆アルキル」としては、前記 R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0114】

すなわち、

工程(af):化合物(IXa)と化合物(Xa)との縮合反応、および

工程(ag):化合物(XIa)の還元反応を、順次行うことにより、化合物(VIaa)を製造することができる。

工程(af)は、自体公知の縮合反応を用いて行うことができる。

縮合反応は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.),30, 23 (1993)、ヘテロサイクルス (Heterocycles), 22, 195 (1984)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

化合物(Xa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

工程(ag)は、自体公知の還元反応(例、Pd/C 等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、Et₃SiH などの金属水素化物を用いた還元反応、NaBH(OAc)₃などの金属水素錯化合物を用いた還元反応等)を用いて行うことができる。

還元反応は、例えばジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am.Chem. Soc.),76, 5014 (1954)、ブレイティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.),45, 3506 (1972) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

[In Formula, as for R⁹ C₁₋₆alkyl, as for signal samemaining as description above it shows]

It is shown with R⁹, it is shown with aforementioned R⁴, "C₁₋₆alkyl " as, "C₁₋₆alkyl " with you can list similar ones.

[0114]

namely,

step (af):compound (IXa) with compound (Xa) with condensation reaction , and

compound (VIaa) can be produced by sequential doing reduction reaction of step (ag):compound (XIa).

To do making use of condensation reaction of itself public knowledge it is possible step (af).

for example journal of heterocyclic chemistry (Journal of Heterocyclic Chemistry), 30 and 23 (1993), [heterosaikurusu] (Heterocycles 0385 - 5414)), method which is stated in 22,195(1984) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible condensation reaction .

It can produce compound (Xa), itself known method or with method which corresponds to that.

To do making use of reduction reaction (Example and reduction reaction etc which uses reduction reaction , NaBH (OAc)₃ or other metal hydrogen complex which uses catalytic reduction reaction , Et₃SiH or other metal hydrogenation product which uses Pd /Cor other transition metal catalyst) of itself public knowledge it is possible step (ag).

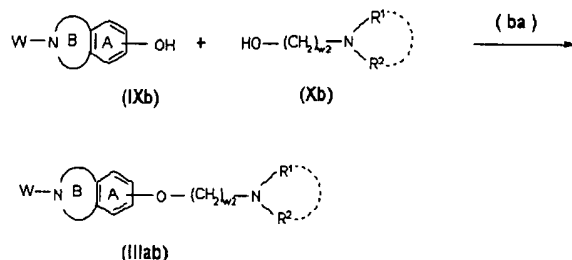
for example journal of di American chemical [society] (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT)), 76 and 5014 (1954), bulletin of di chemical [society] of Japan (Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009 - 2673, BCSJA)), method which is stated in 45 and 3506 (1972) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible reduction reaction

【0115】

化合物(IIIa)のうち、Y が $-O-(CH_2)_{w2}-$ ($w2$ は前記と同意義を示す)である化合物(IIIab)は、以下の[反応式 2-1]に従い、化合物(IXb)と化合物(Xb)とを、例えば光延(Mitsunobu)反応の条件下、脱水反応に付すことにより製造することができる。

[反応式 2-1]

【化 52】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0116】

工程(ba)における脱水反応は、例えばシンセシス (Synthesis), 1 (1981)、プレティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull.Chem. Soc. Jpn.), 49, 510 (1976) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

化合物(IXb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(Xb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0117】

化合物(IIIa)のうち、Y が $-CO-(CH_2)_{w7}-CO-$ ($w7$ は前記と同意義を示す)である化合物(IIIac)は、以下の[反応式 2-2]に従い、化合物(IVd)と化合物(Va)とを、前述の「アミド化反応」に付すことにより合成することができる。

[反応式 2-2]

【化 53】

reaction .

【0115】

Among compound (IIIa), Y -O- as for compound (IIIab) which is a $(CH_2)_{w2}-$ ($w2$ shows same meaning as description above.), in accordance with [reaction scheme 2- 1] below, compound (IXb) with the compound (Xb), under condition of for example Mitsunobu (Mitsunobu) reaction, to attach on the dehydration reaction , can be produced due to especially.

[reaction scheme 2- 1]

[Chemical Formula 52]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

【0116】

for example Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF)), 1 (1981), bulletin of di chemical [sosaietii] of Japan (Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009 - 2673, BCSJA)), method which is stated in 49,510 (1976) etc or following to method which corresponds to that, to do it is possible dehydration reaction in step (ba).

It can produce compound (IXb), itself known method or with method which corresponds to that.

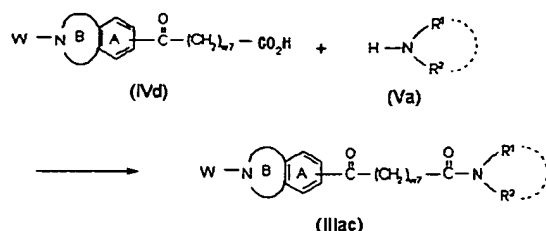
It can produce compound (Xb), itself known method or with method which corresponds to that.

【0117】

Among compound (IIIa), Y -CO- as for compound (IIIac) which is a $(CH_2)_{w7}-CO-$ ($w7$ shows same meaning as description above.), in accordance with [reaction scheme 2- 2] below, compound (IVd) with the compound (Va), to attach on aforementioned "amidation reaction ", can be synthesized due to especially.

[reaction scheme 2- 2]

[Chemical Formula 53]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

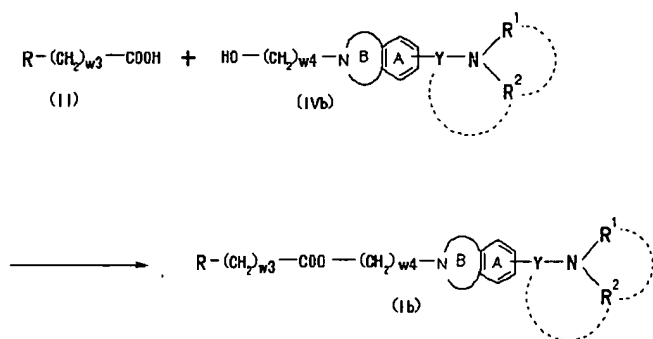
化合物(IVd)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

[0118]

[製造法 2] 式 (I) において X が $-(\text{CH}_2)_{w_3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w_4}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ib)は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

[化 54]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応では、化合物(II)の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 3 当量)の化合物(IVb)とを、通常、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記[製造法 1]において例示したものが用いられる。

なかでも、酸ハライドが好ましい。

[0119]

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、

[signal in Formula shows same meaning as description above]

It can produce compound (IVd), itself known method or with method which corresponds to that.

[0118]

X - as for compound (Ib) which is a $(\text{CH}_2)_{w_3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w_4}-$ (signal shows same meaning as description above.), is produced with for example below-mentioned esterification reaction in [production method 2] Formula (I).

(esterification reaction)

[Chemical Formula 54]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

With this reaction, reactive derivative of compound (II) and compound (IVb) of 1 to 5 equivalent (preferably 1 through 3 equivalent), usually, it reacts under coexisting of base of 1 or 10 equivalent, preferably 1 through 3 equivalent, in inert solvent.

compound (II) "reactive derivative" as, it can use those which were illustrated in the aforementioned [production method 1].

acid halide is desirable even among them.

[0119]

"inert solvent" As, you can list for example ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide

媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記[製造法 1]において例示したものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20 deg C ないし 50 deg C、好ましくは室温である。

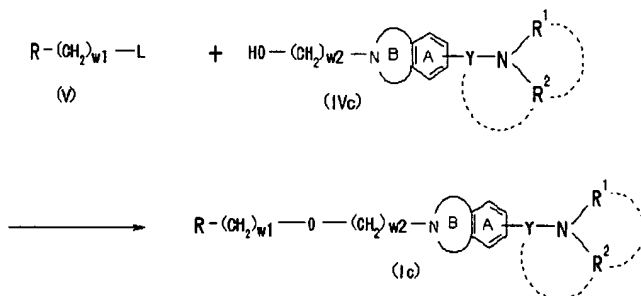
反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

[0120]

[製造法 3]式(I)において X が $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ic)は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

(エーテル化反応)

[化 55]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応では、化合物(IVc)と約 1 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 2 当量)の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、[製造法 1]において例示したものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。

solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, dichloromethane, chloroform etc is desirable even among them.

"base " As, it can use those which were illustrated in aforementioned[production method 1].

said base is preferably, sodium hydride, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature .

reaction time, usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

[0120]

X - as for compound (Ic) which is a $(CH_{₂})^{_{w1}}O(CH_{₂})^{_{w2}}-$ (signal shows same meaning as description above.), is produced with for example below-mentioned etherification reaction in [production method 3] Formula (I).

(etherification reaction)

[Chemical Formula 55]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

With this reaction , compound (IVc) with compound (V) of approximately 1 to 5 equivalent (preferably 1 or 2 equivalent), it reacts under coexisting of base and in inert solvent .

"base " As, it can use those which were illustrated in [production method 1].

said base is preferably, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate, triethylamine, N- methylmorpholine, pyridine etc.

塩基の使用量は、通常化合物(V)に対して約 1 ないし 5 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約-20 deg C ないし 100 deg C、好ましくは室温ないし 80 deg C である。

反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

[0121]

化合物(V)においてLで示される脱離基がヒドロキシである場合、化合物(Ic)は、光延反応を用いて製造することができる。

該光延反応は、化合物(V)と 0.5 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 1.5 当量)の化合物(IVc)とを、0.5 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 1.5 当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常-20 deg C ないし 50 deg C、好ましくは室温である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

化合物(IVc)は、自体公知の方法により製造することができる。

[0122]

[製造法 4] 式(I)において X が $-(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Id)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

amount used of base is approximately 1 to 5 equivalent usually vis-a-vis the compound (V).

"inert solvent " As, you can list for example alcoholic solvent , ether solvent , halogenated hydrocarbon solvent , aromatic type solvent , nitrile solvent , amide type solvent , ketone solvent , sulfoxide solvent , water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile , N, N- dimethylformamide (DMF) , acetone , ethanol , pyridine etc is desirable even among them.

reaction temperature is approximately - 20 deg C or 100 deg C, preferably room temperature or 80 deg C.

reaction time is for example approximately 0.5 hours or 1 day .

[0121]

When leaving group which is shown with L in compound (V) is the hydroxy , it can produce compound (Ic) , making use of Mitsunobu reaction .

said Mitsunobu reaction compound (V) with is done compound (IVc) of 0.5 or 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent), by fact that it reacts under coexisting of acetyl dicarboxylic acid ethyl of 0.5 or 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent) , in inert solvent .

As inert solvent , you can list for example ether solvent , halogenated hydrocarbon solvent , aromatic type solvent , nitrile solvent , amide type solvent , ketone solvent , sulfoxide solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile , dichloromethane , chloroform etc is desirable even among them.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature .

reaction time , usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

It can produce compound (IVc) , with itself known method .

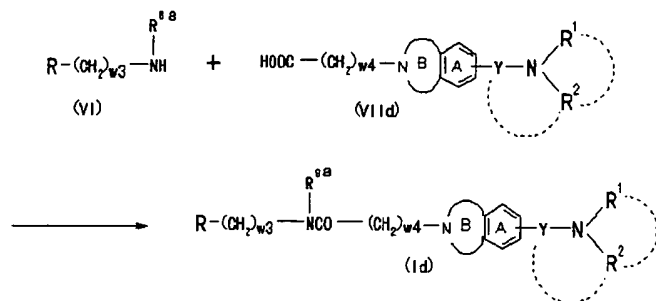
[0122]

X - as for compound (Id) which is a $(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}-$ (signal shows same meaning as description above.), is produced with for example below-mentioned

化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化 56】



[式中、R^{8a} は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルを、その他の記号は前記と同意義を示す]

R^{8a} で示される「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」としては、前記 R⁸ として例示したものが挙げられる。

本反応は、前記した[製造法 1]に準じて行われる。

化合物(VI)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(VII d)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0123】

[製造法 5] 式 (I) において X が -(CH₂)_{w5}NHCONR^{8a}(CH₂)_{w6}- (式中の記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ie)は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

【化 57】

amidation reaction in [production method 4] Formula (I).

(amidation reaction)

[Chemical Formula 56]

[In Formula, as for R^{8a} hydrogen atom or C₁₋₆alkyl which halogenation is possible to be done, as for other signal same meaning as description above it shows]

It is shown with R^{8a}, "halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done" as, you can list those which it illustrated as aforementioned R⁸.

this reaction is done before according to [production method 1] which was inscribed.

It can produce compound (VI), with itself known method .

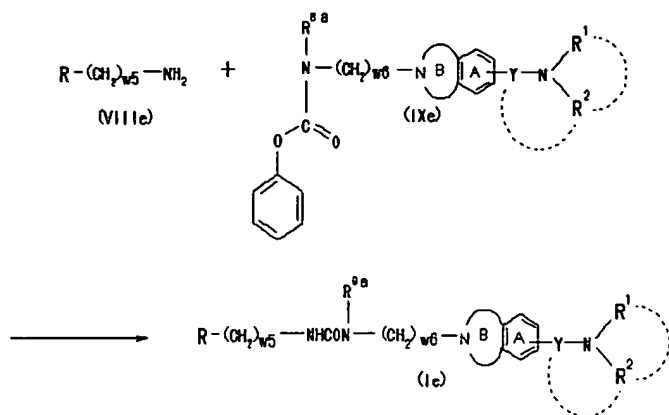
It can produce compound (VII d), with itself known method .

[0123]

X - as for compound (Ie) which is a (CH₂)_{w5}NHCONR^{8a}(CH₂)_{w6}- (signal in Formula shows same meaning as description above.), is produced with for example below-mentioned urea-forming reaction in [production method 5] Formula (I).

(urea-forming reaction)

[Chemical Formula 57]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

[0124]

本反応では、化合物(IXe)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIIIe)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記[製造法 1]において例示したものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約-20 deg C ないし 100 deg C、好ましくは室温ないし 80 deg C である。

反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

化合物(VIIIe)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(IXe)は、自体公知の方法により製造することができる。

[0125]

[製造法 6]式(I)において R が置換基を有していてもよい環集合芳香族基(Ar²-Ar³)である化合物

[signal in Formula shows same meaning as description above]

[0124]

With this reaction, compound (IXe) with 1 to 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent) compound (VIIIe), it reacts undercoexisting of base and in inert solvent.

"base" As, it can use those which were illustrated in aforementioned[production method 1].

said base is preferably, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

"inert solvent" As, you can list for example alcoholic solvent, ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent, water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, DMF, acetone, ethanol, pyridine etc is desirable even among them.

reaction temperature usually is approximately - 20 deg C or 100 deg C, preferably room temperature or 80 deg C.

reaction time is for example approximately 0.5 hours or 1 day.

It can produce compound (VIIIe), with itself known method.

It can produce compound (IXe), with itself known method.

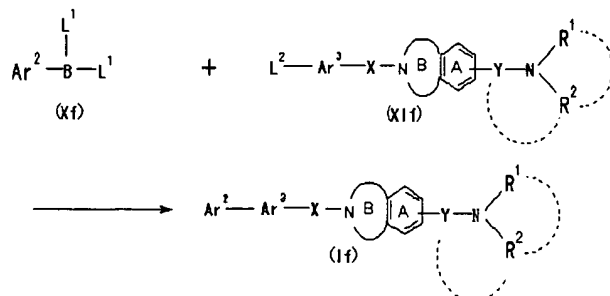
[0125]

compound (If) where R is optionally substituted ring gathering aromatic group

(If)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)

【化 58】



[式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を;L¹ はヒドロキシあるいは C₁₋₆ アルキルを;L² はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを;その他の記号は前記と同意義を示す]

【0126】

Ar² および Ar³ で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記 R または Ar¹ として例示したものが用いられる。

とりわけ、Ar² および Ar³ が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar²-Ar³ が置換基を有していてもよいビフェニルである場合が好ましい。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230 頁、1993 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0127】

本反応では、化合物(Xf)と 1 ないし 3 当量(好ましくは 1 ないし 1.5 当量)の化合物(XIf)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記[製造法 1]において例示したものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

(Ar²-Ar³) in [production method 6] Formula (I) can also produce with for example below-mentioned aryl coupling reaction .

(aryl coupling reaction)

[Chemical Formula 58]

[In Formula, as for Ar² and Ar³, respective optionally substituted monocyclic aromatic group or condensed aromatic group ; as for L¹ hydroxy or C₁₋₆alkyl ; as for L² halogen (preferably chlorine , bromine) or trifluoromethane sulfonyloxy ; as for other signal same meaning asdescription above it shows]

[0126]

It can use those which it illustrated, as aforementioned R or Ar¹ "substituent ", "monocyclic aromatic group ", "condensed aromatic group " as in "optionally substituted monocyclic aromatic group or condensed aromatic group " which is shown with Ar² and Ar³.

Especially, Ar² and Ar³, when with optionally substituted phenyl , Ar²-Ar³ is optionally substituted biphenyl together are desirable.

As for aryl coupling reaction , itself known method , for example Acta Kemi deposit can di * via (Acta. Chemica Scandinavia), method of stating in 221- 230 page , 1993 etc. Or following to method which corresponds to this, it is possible todo.

[0127]

With this reaction , compound (Xf) with compound (XIf) of 1 through 3 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent), itreacts under existing of base and transition metal catalyst and in inert solvent .

said "base " as, it can use those which were illustrated in theaforementioned [production method 1] .

said base is preferably , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate etc.

「塩基」の使用量は、例えば化合物(XIf)に対して、約 1 ないし 10 当量である。

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。

該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。

該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物(XIf)に対して、約 0.01 ないし 1 当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.5 当量である。

反応温度は、室温ないし 150 deg C、好ましくは約 80 deg C ないし 150 deg C である。

反応時間は、例えば約 1 ないし 48 時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

化合物(Xf)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(XIf)は、自体公知の方法により製造することができる。

[0128]

[製造法 7] 式(I)において、Y が C_{2-6} アルケニレン (例えば、 $CH=CHCH_2$) である化合物(Ig)は、以下の[反応式 3-1]によって製造することができる。

すなわち、

工程(Aa): 化合物(IXg)と化合物(Xa)との縮合反応、

工程(Ab): 化合物(XIg)の還元反応、および

工程(Ac): 化合物(VIIg)の脱水反応を順次行うことにより、化合物(Ig)を製造することができる。

[反応式 3-1]

[化 59]

amount used of "base " approximately is 1 or 10 equivalent vis-a-vis for example compound (XIf).

"transition metal catalyst " As, you can list for example palladium catalyst , nickel catalyst etc.

said "palladium catalyst " as, for example tetrakis (triphenyl phosphine) palladium (0), you can list palladium acetate , screw (triphenyl phosphine) palladium (II) chloride , palladium -carbon etc.

said "nickel catalyst " as, you can list for example tetrakis (triphenyl phosphine) nickel (0) etc.

amount used of said "transition metal catalyst " approximately 0.01 or 1 equivalent , preferably approximately 0.01 or 0.5 equivalent vis-a-vis compound (XIf).

reaction temperature room temperature or is 150 deg C, preferably approximately 80 deg C or 150 deg C.

reaction time is for example approximately 1 to 4 8-hour .

said "inert solvent " as, you can list for example water and alcoholic solvent , aromatic type solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

Water and ethanol , toluene or other alone or mixed solvent of these 2 kinds or more is desirable even among them.

It can produce compound (Xf), with itself known method .

It can produce compound (XIf), with itself known method .

[0128]

In [production method 7] Formula (I), it can produce compound (Ig) where Y is the C_{2-6} alkenylene (for example $CH=CHCH_2$), with [reaction scheme 3- 1] below.

namely,

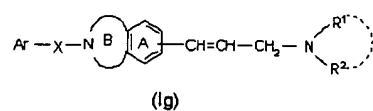
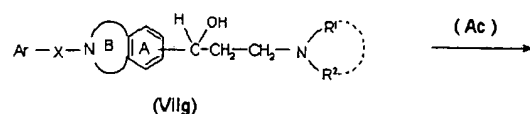
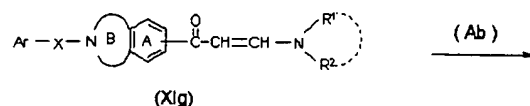
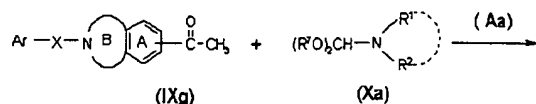
step (Aa): compound (IXg) with compound (Xa) with condensation reaction ,

reduction reaction , of step (Ab): compound (XIg) and

compound (Ig) can be produced by sequential doing dehydration reaction of step (Ac): compound (VIIg).

[reaction scheme 3- 1]

[Chemical Formula 59]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

[0129]

工程(Aa)における縮合反応は、例えば、前記工程(ag)と同様にして行うことができる。

工程(Ab)における還元反応は、自体公知の方法(例えば、Pd/C 等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、Et₃SiH などの金属水素化物を用いた還元反応、NaBH₄ などの金属水素錯化合物をもちいた還元反応等)を用いて行うことができる。

また、本反応は、2 段階で行うこともでき、例えば、前述の工程(ag)で述べた還元反応と同様の条件で二重結合を還元した後、NaBH₄ などの金属水素錯化合物を用いてカルボニル基を還元してもよい。

工程(Ac)における脱水反応は、例えば、前記工程(ac)と同様にして行うことができる。

化合物(IXg)は、自体公知の方法により製造することができる。

[0130]

化合物(I)は、以下の[製造法 8]に従い、化合物(IIa)と化合物(III)とを縮合反応に付すことによっても製造することができる。

該「縮合反応」は、前述の工程(aa)における縮合反応と同様にして行うことができる。

[signal in Formula shows same meaning as description above]

[0129]

To do for example aforementioned step (af) with in same way it is possible condensation reaction in step (Aa).

To do making use of itself known method (reduction reaction etc which uses reduction reaction, NaBH₄ or other metal hydrogen complex which uses catalytic reduction reaction, Et₃SiH or other metal hydrogenation product which uses the for example Pd /Cor other transition metal catalyst) it is possible reduction reaction in step (Ab).

In addition, this reaction can also do with 2 -stage, after reducing the double bond with condition which is similar to reduction reaction which is expressed with for example aforementioned step (ag), making use of NaBH₄ or other metal hydrogen complex to reduce carbonyl group is possible.

To do for example aforementioned step (ac) with in same way it is possible dehydration reaction in step (Ac).

It can produce compound (IXg), with itself known method.

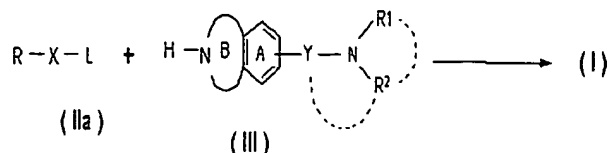
[0130]

compound (I) compound (IIa) with compound (III) to attach on condensation reaction, can be produced even with thing in accordance with [production method 8] below.

As for said "condensation reaction", it is possible to do in same way as condensation reaction in aforementioned step (aa).

[製造法 8]

【化 60】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(IIa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

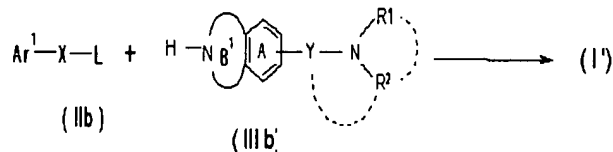
【0131】

化合物(I')は、例えば以下の[製造法 9]に従い、化合物(IIb)と化合物(IIIb)とを縮合反応に付すことによって製造することができる。

該「縮合反応」は、前述の工程(aa)における縮合反応と同様にして行うことができる。

[製造法 9]

【化 61】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(IIb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(IIIb)は、前記化合物(III)と同様にして製造することができる。

【0132】

化合物(I'')は、例えば以下の[製造法 10]に従い、化合物(IIa)と化合物(IIIc)とを縮合反応に付すことによって製造することができる。

該「縮合反応」は、前述の工程(aa)における縮合反応と同様にして行うことができる。

[製造法 10]

(aa).

[production method 8]

[Chemical Formula 60]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

It can produce compound (IIa), itself known method or with method which corresponds to that.

[0131]

compound (I*) compound (IIb) with compound (IIIb) to attach on condensation reaction, can be produced with thing in accordance with [production method 9] below for example.

As for said "condensation reaction", it is possible to do in same way as condensation reaction in aforementioned step (aa).

[production method 9]

[Chemical Formula 61]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

It can produce compound (IIb), itself known method or with method which corresponds to that.

It can produce compound (IIIb), aforementioned compound (III) with in the same way.

[0132]

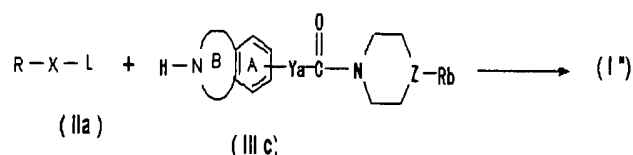
compound (I'') compound (IIa) with compound (IIIc) to attach on condensation reaction, can be produced with thing in accordance with [production method 10] below for example.

As for said "condensation reaction", it is possible to do in same way as condensation reaction in aforementioned step (aa).

[production method 10]

【化 62】

[Chemical Formula 62]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

[signal in Formula shows same meaning as description above]

化合物(IIIc)は、前記化合物(III)と同様にして製造することができる。

It can produce compound (IIIc), aforementioned compound (III) with in the same way.

【0133】

[0133]

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

Description above "alcoholic solvent" as, it can use for example methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol etc.

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

Description above "ether solvent" as, for example diethyl ether, tetrahydrofuran (THF), it can use 1 and 4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane etc.

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

Description above "halogenated hydrocarbon solvent" as, it can use for example dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride etc.

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

Description above "aromatic type solvent" as, it can use for example benzene, toluene, xylene, pyridine etc.

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

Description above "hydrocarbon solvent" as, it can use for example hexane, pentane, cyclohexane etc.

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

Description above "amide type solvent" as, for example N,N-dimethylformamide (DMF), it can use N,N-dimethylacetamide, N-methyl pyrrolidone etc.

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

Description above "ketone solvent" as, it can use for example acetone, methylethyl ketone etc.

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

Description above "sulfoxide solvent" as, it can use for example dimethyl sulfoxide (DMSO) etc.

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

Description above "nitrile solvent" as, it can use for example acetonitrile, propionitrile etc.

【0134】

[0134]

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。

In the compound of this invention which it acquires in this way, functional group of intramolecular can also convert to functional group of objective due to especially combining the chemical reaction of itself public knowledge.

該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反

As example of said chemical reaction, you can list oxidation reaction, reduction reaction, alkylation reaction, hydrolysis reaction, amination reaction, esterification reaction, aryl

応、脱保護反応などが挙げられる。

[0135]

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、前記 W として例示したアミノ基の保護基が用いられる。

カルボキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁ アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆ アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0136]

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀ アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフランニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆ アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆ アルキルアセタールなど)などが用いられる。

[0137]

coupling reaction, deprotection reaction etc.

[0135]

At time of each reacting description above, when starting material compound it possesses amino, carboxy, hydroxy, carbonyl as substituent, target compound can be acquired by the fact that kind of protecting group which is used for these bases generally with peptide chemistry etc may be introduced, after reacting according to need protecting group removes.

As protecting group of amino, it can use protecting group of amino group which is illustrated as aforementioned W.

As protecting group of carboxy, for example C₁₋₆ alkyl (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl), C₇₋₁₁ aralkyl (Such as example and benzyl), phenyl, trityl, silyl (Such as example and trimethylsilyl, triethyl silyl, dimethylphenyl silyl, t-butyl dimethyl silyl, t-butyl diethyl silyl), it can use C₂₋₆ alkenyl (Example, such as 1-allyl) etc.

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C₁₋₆ alkoxy (Such as example and methoxy, ethoxy, propoxy) or optionally substitutable with such as nitro

[0136]

As protecting group of hydroxy, for example C₁₋₆ alkyl (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl), phenyl, trityl, C₇₋₁₀ aralkyl (Such as example and benzyl), formyl, C₁₋₆ alkyl-carbonyl (Such as example and acetyl, propanoyl), benzoyl, C₇₋₁₀ aralkyl-carbonyl (Such as example and benzyl carbonyl), 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, silyl (Such as example and trimethylsilyl, triethyl silyl, dimethylphenyl silyl, t-butyl dimethyl silyl, t-butyl diethyl silyl), it can use C₂₋₆ alkenyl (Example, such as 1-allyl) etc.

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C₁₋₆ alkyl (Such as example and methyl, ethyl, n-propyl), C₁₋₆ alkoxy (Such as example and methoxy, ethoxy, propoxy) or optionally substitutable with such as nitro

As protecting group of carbonyl, for example cyclic acetal (Example, such as 1 and 3-dioxane), it can use acyclic acetal (Such as example and di-C₁₋₆ alkyl acetal) etc.

[0137]

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。

例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0138】

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【0139】

本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile

To do itself known method, for example protective groups inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Protective Groups in Organic Synthesis), according to method etc which is stated in John Wiley and Sons publication (1980) it is possible removal method of protecting group which you inscribed.

Method of using for example acid, base, ultraviolet light, hydrazine, phenylhydrazine, N-methyl sodium dithiocarbamate, tetra butyl ammonium fluoride, palladium acetate, trialkyl silyl halide (Such as for example trimethylsilyl iodide, trimethylsilyl bromide) etc. It can use reduction method etc.

【0138】

the compound of this invention is possible isolation and purification with such as means. for example solvent extraction, liquid exchange, solvent transfer, crystallization, recrystallization, chromatography of public knowledge.

In addition but, starting material compound or its salt of the compound of this invention is possible isolation and purification with such as means of public knowledge which is similar to description above, it is possible to be offered as starting material of following step without isolating as reaction mixture that way.

【0139】

the compound of this invention in order to possess MCH receptor antagonist action which is superior, is useful as prevention and treatment agent of disorder which originates in MCH.

In addition, this the compound of this invention, poison toxicity it is low, passing oral absorbancy calling brain brain transferring/changing migration behavior is superior.

Therefore, as for melanin cohesion hormone antagonist which contains the compound of this invention, it is prescribed safely as prevention and treatment agent etc of disorder which originates in MCH vis-a-vis mammal (for example rat, mouse, Cavia (guinea pig), such as rabbit, sheep, horse, pig, bovine, monkey, human).

Here, for example obesity [Example and malignancy mast cell symptom (malignant mastocytosis), exogenous obesity (exogenous obesity), it passes and the insulin characteristic obesity (hyperinsular obesity), passes blood plasma characteristic obesity (hyperplasmic obesity), pituitary gland characteristic obesity (hypophyseal adiposity), decrease blood plasma characteristic obesity (hypoplasmic obesity), thyroid depression obesity (hypothyroid obesity), hypothalamus characteristic obesity (hypothalamic obesity), symptomatic obesity (symptomatic obesity), small children

obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0140】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0141】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ本発明化合物を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0142】

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。

また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ

obesity (infantile obesity), upper body obesity (upper body obesity), meal characteristic obesity (alimentary obesity), characteristic depression characteristic obesity (hypogonadal obesity), systemic mast cell symptom (systemic mastocytosis), simple characteristic obesity (simple obesity), such as center characteristic obesity (central obesity), feeding accentuation symptom (hyperphagia), you can list affect disorder, characteristic dysfunction etc as disorder which originates in MCH.

【0140】

the compound of this invention is useful diabetes, diabetes complication (Such as example and diabetic retinopathy, diabetic neurologic disease, diabetic nephropathy), as prevention and treatment drug of arteriosclerosis, knee joint flame or other lifestyle disease.

Furthermore, the compound of this invention is useful as feeding inhibitor.

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention, dietary treatment method (Such as dietary treatment method of example and diabetes), can also jointly use with ergotherapy.

【0141】

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention, that way or with pharmacologically acceptable carrier, following respective the compound of this invention, to means of itself public knowledge, are reproduced by fact that formulating it does.

【0142】

Here, as pharmacologically acceptable carrier, you can list solvent, solubilizer, suspending agent, isotonic agent, buffer, anesthetic etc in vehicle, lubricant, binder, disintegrating agent; liquid state formulation in the usual various organic or inorganic carrier substance, for example solid preparation as formulation material.

In addition, case of formulating, it is possible also to use the according to need, antiseptic, antioxidant, colorant, sweetener, adsorbent, humectant or other additive.

As vehicle, you can list for example lactose, sucrose, D-mannitol, starch, corn starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid etc.

As lubricant, you can list for example magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica etc.

As binder, you can list for example crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, starch, sucrose, gelatin, methylcellulose, sodium

糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0143】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0144】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0145】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコー

carboxymethylcellulose etc.

As disintegrating agent, you can list for example starch, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, low degree of substitution hydroxypropyl cellulose (L-HPC) etc.

[0143]

As solvent, you can list for example water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil etc.

As solubilizer, you can list for example polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate etc.

As suspending agent, you can list for example stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl amino propanoic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate or other boundary surfactant; for example polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or other hydrophilic polymer etc.

[0144]

As isotonic agent, you can list for example fructose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerin, D-mannitol etc.

As buffer, you can list for example phosphate, acetate, carbonate, citrate or other buffer etc.

As anesthetic, you can list for example benzyl alcohol etc.

As antiseptic, you can list for example p-hydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid etc.

As antioxidant, you can list for example sulfite salt, ascorbic acid etc.

[0145]

As MCH antagonist of this invention and drug form of pharmaceutical composition, it can prescribe oral or

ティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤;注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、陰坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

[0146]

本発明の MCH 拮抗剤中の本発明化合物の含有量、および本発明の医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、例えば、それぞれ MCH 拮抗剤または医薬組成物全体の約 0.1 ないし 100 重量%である。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明の MCH 拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である本発明化合物として、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

[0147]

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。

このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。

これらの併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

[0148]

parenteral (Example and locality , rectal , intravenous administration etc) safely for example tablets (sugar-coated tablet , film-coated tablet is included.), powder , granule , capsules (soft capsule is included.), liquid or other oral drug ;injectable (Such as example and subcutaneous injectable , intravenous injectable , intramuscular injection agent , intraperitoneal injectable), external preparation (Such as example and nasal administration formulation , percutaneous formulation , ointment), suppository (Such as example and rectal suppository , vaginal suppository), controlled release agent (Such as example and sustained release microcapsule), as pellet , drip or other parenteral agent etc.

[0146]

content , of the compound of this invention in MCH antagonist of this invention and content of the the compound of this invention in pharmaceutical composition of this invention are for example respective MCH antagonist or approximately 0.1 to 100 weight % of pharmaceutical composition entirety .

MCH antagonist of this invention and dose of pharmaceutical composition are selected appropriately by administration object , administration route , disorder etc.

dose of per day when oral dosage it does approximately 0.1 or approximately 500 mg , preferably approximately 1 or approximately 100 mg , furthermore preferably approximately 5 or with approximately 100 mg , dividing this quantity into 1 day 1 or several times , as the compound of this invention which is a active ingredient respectively, can prescribe MCH antagonist or pharmaceutical composition of for example this invention , to adult patient (body weight approximately 60 kg) of obesity .

[0147]

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention can use MCH antagonist of this invention and drug for combined use which does not cause adverse effect to the pharmaceutical composition for example "Reinforcement of remedial effect of obesity ", with "Decrease of amount used of MCH antagonist " etc as objective .

for example "diabetes treatment drug ", "diabetes complication treatment drug ", "antiobesity drug other than MCH antagonist ", "hypertension treatment drug ", "hyperlipidemia treatment drug ", "arthritis treatment drug ", "anxiolytic ", you can list "antidepressant drug " etc as the drug for combined use a this way.

Combining 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use the drug for these combined use.

[0148]

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。

該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

【0149】

ビッグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン、ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン、大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

インスリンとしては、0.45 から 0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛、塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。

さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体(例、INS-I など)であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

Description above "diabetes treatment drug " as, you can list for example insulin resistance improvement medicine, insulin secretion promotion medicine and biguanide agent , insulin , α -glucosidase inhibitor , the; β 3 adrenalin receptor agonist etc.

As insulin resistance improvement medicine, for example pioglitazone or its salt (preferably acetate), troglitazone , rosiglitazone or its salt (preferably maleate), you can list JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702 etc.

As insulin secretion promotion medicine, you can list for example sulfonyl urea agent .

As embodiment of said sulfonyl urea agent , for example tolbutamide , chlorpropamide , tolazamide , acetohexamide , [gurikuropiramido] and its ammonium salt , [guribenkuramido], you can list gliclazide , glimepiride etc.

for example repaglinide , nateglinide , [michigurinido] (KAD-1229), you can list JTT-608 etc in addition to description above as insulin secretion promotion agent .

[0149]

As biguanide agent , you can list for example metformin , buformin , [fenhorumin] etc.

As insulin , you can list human insulin etc which is synthesized in the genetic engineering making use of semisynthetic human insulin ;E. coli , yeast which from insulin which is extracted from pancreas of animal insulin ;pig which is extracted from pancreas of the for example bovine , pig is synthesized to enzymatic .

As insulin , 0.9 (w/w) % also insulin zinc ;zinc chloride , sulfuric acid protamine which includes zinc and the protamine insulin zinc etc which is produced from insulin are used from 0.45.

Furthermore, insulin is good even with fragment or derivative (Such as example and INS-I).

Furthermore, various ones such as super superquick type, superquicktype, two phases type and middle mold , persistent type are included in insulin , but it can select these appropriately due to disease of patient .

As the; α -glucosidase inhibitor , for example acarbose , [boguriboosu], you can list miglitol , emiglitate etc.

As the; β 3 adrenalin receptor agonist , you can list for example AJ-9677, BMS -196085, SB-226552, AZ40140 etc.

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリンタイド、レブチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0150】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレストット;エパルレストット;イミレストット;ゼナレストット;SNK-860;ゾポルレストット;ARI-509;AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼ C 阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ピマゲドリン(pimagedline;ALT-711)などが挙げられる。

【0151】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

【0152】

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシン II拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン

for example [erugosetto], [puramurintaido], you can list leptin, BAY-27-9955 etc in addition to description above "diabetes treatment drug" as.

【0150】

Description above "diabetes complication treatment drug" as, you can list for example aldose reductase inhibitor, [gurikeeshon] inhibitor, protein kinase C inhibitor etc.

As aldose reductase inhibitor, for example tolrestat; epalrestat; [imiresutatto]; you can list zenarestat; SNK-860; zopolrestat; ARI-509; AS-3201 etc.

As [gurikeeshon] inhibitor, you can list for example pimagedine etc.

As protein kinase C inhibitor, you can list for example NGF, LY-333531 etc.

for example alprostadil, tiapride hydrochloride, cilostazol, hydrochloric acid mexiletine, ethyl icosapentate, memantine (memantine), you can list [pimagedorin] (pimagedline; ALT-711) etc in addition to description above "diabetes complication treatment drug" as.

【0151】

Description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as, you can list for example lipase inhibitor, anorexigenic drug etc.

As lipase inhibitor, you can list for example orlistat etc.

As anorexigenic drug, for example mazindol, [dekusufenfuramin], you can list fluoxetine, sibutramine, [baiaimin] etc.

You can list for example [ripusutachin] etc in addition to description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as.

【0152】

Description above "hypertension treatment drug" as, you can list for example angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium antagonist, potassium channel opener, angiotensin II antagonist etc.

As angiotensin converting enzyme inhibitor, for example captopril, enalapril, alacepril, (hydrochloric acid) delapril, [rijinopuriru], you can list imadapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, (hydrochloric acid) manidipine etc.

As calcium antagonist, you can list for example nifedipine,

ン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

【0153】

上記「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」としては、例えば HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩(例、ナトリウム塩など)などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0154】

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0155】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併

amlodipine , efonidipine , nicardipine etc.

As potassium channel opener , you can list for example levromakalim , L-27152 , AL0671 , NIP-121 etc.

As angiotensin II antagonist , for example losartan , [kandesarutanshirekishichiru] , you can list valsartan , irbesartan , cs -866 , E4177 etc.

【0153】

Description above "hyperlipidemia treatment drug (arteriosclerosis treatment drug)" as, you can list for example HMG-CoA reductase inhibitor , fibrate compound etc.

As HMG-CoA reductase inhibitor , for example pravastatin , simvastatin , lovastatin , atorvastatin , fluvastatin , jp9 punch jp11 , cerivastatin , itavastatin , ZD-4522 or you can list those salt (Such as example and sodium salt) etc.

As fibrate compound , you can list for example bezafibrate , clonofibrate , chlofibrate , syn fibrate etc.

【0154】

Description above "arthritis treatment drug " as, you can list for example ibuprofen etc.

Description above "anxiolytic " as, you can list for example chlórdiazepoxide , diazepam , oxazolam , medazepam , cloxazolam , bromazepam , lorazepam , alprazolam , fludiazepam etc.

Description above "antidepressant drug " as, you can list for example fluoxetine , fluvoxamine , imipramine , paroxetine , [saatorarin] etc.

【0155】

Before dosage time of drug for combined use which was inscribed is not limited, is possible to prescribe simultaneously the MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use, vis-a-vis the administration object , and, putting in place time difference , it is possible to prescribe.

dose of drug for combined use quasi- slips in dose which on clinic is used and is good, can select appropriately dueto administration object , administration route , disorder , combination etc.

If dosage form of drug for combined use is not limited especially and when prescribing, MCH antagonist or

用用薬剤とが組み合わされていけばよい。

このような投与形態としては、例えば、1)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物、併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0156】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は 0 ないし 30 deg C を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。

「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

FABMS(pos)は、高速原子衝撃質量分析法(Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry)における(+)法で測定した質量スペクトルである。

pharmaceutical composition and drug for combined use should have been combined.

formulating doing for example 1) MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use simultaneously as dosage form a this way, dosage of single formulation which is acquired, 2) formulating doing MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use separately, formulating doing concurrent administration, 3) MCH antagonist or pharmaceutical composition with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired and drug for combined use separately, putting in place time difference with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired dosage, 4) formulating doing MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use separately, concurrent administration, 5) MCH antagonist or pharmaceutical composition with different administration route of formulation of 2 kinds which are acquired and formulating doing drug for combined use separately, putting in place time difference with different administration route of formulation of 2 kinds which are acquired, dosage (Dosage with order of drug for for example MCH antagonist or pharmaceutical composition; combined use or dosage with order of opposite) etc you can list.

It can select of MCH antagonist or proportion of pharmaceutical composition and drug for combined use, appropriately due to administration object, administration route, disorder etc.

【0156】

[Embodiment of the Invention]

this invention furthermore is explained in detail with Reference Example, Working Example, Formulation Example, Working Example below, but these are not something which limits this invention, in addition range of this invention it is possible to change in range which does not deviate.

"room temperature" in Reference Example, Working Example below showed 0 to 30 deg C, used anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate to drying organic layer.

If you do not specially mention "%", weight percent is meant.

It measured infrared absorption spectrum, with diffuse reflection method making use of Fourier transform shape infrared spectrophotometer.

As for FABMS (pos), it is a mass spectrum which was measured with (+) method in fast atom bombardment mass spectrometry (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry).

MS(APCI) および MS(ESI)は、それぞれ大気圧科学イオン化法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)あるいは電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization : ESI)により測定した質量スペクトルである。

【0157】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

MS (APCI) and MS (ESI) is mass spectrum which was measured the respective atmospheric pressure science ionization method (atmospheric pressure Chemical Ionization : APCI) or due to electron collision ionization method (Electron Spray Ionization : ESI).

[0157]

Other codes which are used in this text show below-mentioned meaning.

s	:	シングレット(sing	l	et			
S	:	SINGsinglet	L	ET			
d	:	ダブルレット(doubl	e	t)			
D	:	DOUBLdoublet	E	T)			
t	:	トリプレット(trip	l	et			
T	:	TRIPtriplet	L	ET			
q	:	クアルテット(quar	t	et			
Q	:	QUAR[kuarutetto]	T	ET			
m	:	マルチプレット(mul	t	ip	let)		
M	:	MULmultiplet	T	IP	LET)		
b	:	ブロード(broad)					
B	:	broad (BROAD)					
nstan	t)						
NSTAN	T)						
Hz : ヘルツ(Hertz)							
Hz : hertz (Hertz)							
CDCl ₃ : 重クロロホルム							
CDCl ₃ : deuteriochloroform							
DMSO-d ₆ : 重ジメチルスルホキシド							

DMSO - d6: heavy dimethyl sulfoxide			
THF : テトラヒドロフラン			
THF : tetrahydrofuran			
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド			
DMF : N,N-dimethylformamide			
DMSO	: ジメチルスルホキシド		
DMSO	:dimethyl sulfoxide		

ノプロピル)カルボジイミド

[nopuopiru]) carbodiimide

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩

WSC : 1-ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate

1H-NMR : プロトン核磁気共鳴					
<SP>l</SP>H-nmr :proton nuclear magnetic resonance					
(通常フリー体をCDCl ₃ 中で測定した。)IR : 赤外吸収スペクトル Me : メチル Et : エチル					
(free compound was measured usually in CDCl ₃) IR : infrared absorption spectrum me:methyl et:ethyl					
HOBt: 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール IPE: ジイソプロピルエーテル					
HOBt :1- hydroxy - 1 H-benzotriazole IPE:diisopropyl ether					
DMAP : 4-ジメチルアミノピリ					
DMAP : 4- [jimechiruaminopiri]					

【0158】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commision on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。

またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA :デオキシリボ核酸

cDNA :相補的デオキシリボ核酸

A :アデニン

T :チミン

[0158]

In this specification and drawing , when base and amino acid etc are indicated with code, being something which is based on standard abbreviation incode or this said field with IUPAC -IUB Commision on Biochemical Nomenclature, description below it does the example.

In addition case optical isomer is possible in regard to amino acid , if especially it does not state clearly, show L isomer .

DNA :deoxyribonucleic acid

cDNA :complementary deoxyribonucleic acid

A :adenine

T :thymine

G : グアニン

G : guanine

C : シトシン

C : cytosine

RNA	: リボ核酸			
RNA	: ribonucleic acid			
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸			
mRNA	: messenger ribonucleic acid			
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸			
dATP	: deoxyadenosine triphosphoric acid			
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸			
dTTP	: deoxy thymidine triphosphoric acid			
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸			
dGTP	: deoxyguanosine triphosphoric acid			
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸			
dCTP	: deoxy cytidine triphosphoric acid			
ATP	: アデノシン三リン酸			
ATP	: adenosine triphosphate			
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸			
EDTA	: ethylenediamine tetraacetic acid			
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム			
SDS	: sodium dodecyl sulfate			
EIA	: エンザイムイムノアッセイ			
EIA	: enzyme immunoassay			
Gly	: グリシン			
Gly	: glycine			
Ala	: アラニン			

Ala	:alanine			
Val	:バリン			
Val	:valine			
Leu	:ロイシン			
Leu	:leucine			
Ile	:イソロイシン			
Ile	:isoleucine			
Ser	:セリン			
Ser	:serine			
Thr	:スレオニン			
Thr	:threonine			
Cys	:システイン			
Cys	:cysteine			
Met	:メチオニン			
Met	:methionine			
Glu	:グルタミン酸			
Glu	:glutamic acid			
Asp	:アスパラギン酸			
Asp	:aspartic acid			
Lys	:リジン			
Lys	:lysine			
Arg	:アルギニン			
Arg	:arginine			
His	:ヒスチジン			

His	:histidine			
Phe	:フェニルアラニン			
Phe	:phenylalanine			
Tyr	:チロシン			
Tyr	:tyrosine			
Trp	:トリプトファン			
Trp	:tryptophan			
Pro	:プロリン			
Pro	:proline			
Asn	:アスパラギン			
Asn	:asparagine			
Gln	:グルタミン			
Gln	:glutamine			
pGl	:ピログルタミン酸			
PGL	:pyroglutamic acid			
Me	:メチル基			
Me	:methyl group			
Et	:エチル基			
Et	:ethyl group			
Bu	:ブチル基			
Bu	:butyl group			
Ph	:フェニル基			
PH	:phenyl group			

サミド基

[samido] Basis

【0159】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

[0159]

In addition, in this specification for complexity substituent, protecting group and reagent which are done transcription are done with below-mentioned signal.

Tos		:p-トルエンシルホニル		
Tos		:p-toluenesulfonyl		
CHO		:ホルミル		
CHO		:formyl		
Bzl		:ベンジル		
Bzl		:benzyl		
Cl2Bzl		:2, 6-ジクロロベンジル		
Cl2Bzl		:2 and 6-di chloro benzyl		
Bom		:ベンジルオキシメチル		
Bom		:benzyloxy methyl		
Z		:ベンジルオ	キシカルボニ	ル
Z		: [benjiruo]	[kishikaruboni]	jp11

ル

jp11

Br-Z :2-ブロモベンジルオキシカルボニル

Br-Z :2- bromo benzyloxycarbonyl

Boc :t-ブトキシカルボニル

Boc :t-butoxycarbonyl

DNP		:ジニトロフェノール		
DNP		:di nitro phenol		
Trt		:トリチル		
Trt		:trityl		
Bum	:t	-ブトキシ	メチル	
Bum	:T	-butoxy	methyl	

ポニル

[boniru]

HOObt :3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ
-1,2,3-ベンゾトリアジン

HOObt :3, 4- dihydro -3- hydroxy -4- oxo -1, 2, 3- benzo
triazine

HONB :1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボジイミド

DCC :N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0160】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号:1〕ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:2〕ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:3〕ラット SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号:4〕5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたラット SLC-1cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号:5〕ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ(ribo probe)を示す。

〔配列番号:6〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA を取得するために使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:7〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA を 2 本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号:8〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA 全塩基配列を示す。

〔配列番号:9〕ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号:10〕ヒト SLC-1(S)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:11〕ヒト SLC-1(S)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:12〕ヒト SLC-1(L)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:13〕ヒト SLC-1(L)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:14〕5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(S) cDNA の全塩基配列を示す。

HONB :1- hydroxy -5-norbornene -2, 3- di carbodiimide

DCC :N, N' -dicyclohexyl carbodiimide

【0160】

Sequence Number of sequence table of this application Specification shows arrangement below.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :1 } rat SLC-1 code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :2 } rat SLC-1 code is done is shown.

entire amino acid sequence of {Sequence Number :3 } rat SLC-1 is shown.

{Sequence Number :4 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' end , entire base sequence of rat SLC-1cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' end is shown.

ribo probe (ribo probe) which is used in order to measure amount of expression of SLC-1mRNA in each clone of {Sequence Number :5 } rat SLC-1 revelation CHO cell is shown.

synthetic DNA which is used in order to acquire cDNA which {Sequence Number :6 } human SLC-1 code is done is shown.

primer which is used in order to designate cDNA which {Sequence Number :7 } human SLC-1 code is done as double strand is shown.

cDNA entire base sequence which {Sequence Number :8 } human SLC-1 code is done is shown.

entire amino acid sequence of {Sequence Number :9 } human SLC-1 is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :10 } human SLC-1 (S) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :11 } human SLC-1 (S) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :12 } human SLC-1 (L) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :13 } human SLC-1 (L) code is done is shown.

{Sequence Number :14 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' end , entire base sequence of human SLC-1 (S) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' end is shown.

【配列番号:15】5'側に Sal I 認識配列が付加され、また3'側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(L) cDNA の全塩基配列を示す。

【配列番号:16】ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ(ribo probe)を示す。

【0161】

参考例 1-6 で得られた配列番号:9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(NIBH)に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所(IFO)に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。

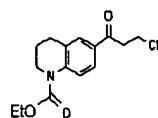
【0162】

【実施例】

参考例 1

エチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート

【化 63】



エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (14.5g, 70.4mmol)と 3-クロロプロピオニルクロリド (7.39ml, 77.4mmol) のジクロロメタン溶液に塩化アルミニウム (23.5g, 176mmol) を水冷下で加えた後、室温で 14 時間攪拌した。

反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (15.6g)を mp. 78-79 deg C の無色

to 3 ' ; end is shown.

{Sequence Number :15 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' ; end , entire base sequence of human SLC-1 (L) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' ; end is shown.

{Sequence Number :16 } human SLC-1 (S) revelation CHO cell and amount of expression of SLC-1mRNA in each clone of human SLC-1 (L) revelation CHO cell riboprobe (ribo probe) which is used in order to measure is shown.

【0161】

From 1999 January 21 days deposit has been done with plasmid which includes DNA which nucleotide sequence which is displayed with Sequence Number :9 which is acquired with Reference Example 1- 6 in Zaidan Hojin *fermentation research laboratory (IFO) as deposit number IFO 16254 the code is done transformed host Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 from 1999 February 1 day in Ministry of International Trade and Industry Agency of Industrial Science and Technology National Institute of Bioscience and Human-Technology (NIBH) as deposit number FERM BP-6632.

【0162】

[Working Example(s)]

Reference Example 1

ethyl 6- (3 -chloro propanoyl) - 3 and 4 -dihydro -1 (2 H) -quinoline carboxylate

[Chemical Formula 63]

ethyl 3, 4- dihydro -1 (2 H) -quinoline carboxylate (14.5 g, 70.4mmol) with 3 -chloro propanoyl chloride after adding aluminum chloride (23.5 g, 176mmol) to the dichloromethane solution of (7.39 ml , 77.4mmol) under water cooling , 14 hours it agitated with room temperature .

You poured reaction mixture to ice water , extracted with dichloromethane .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1) , by crystallization doing from hexane it acquired title compound (15.6 g) as colorless powder of the mp. 78-79 deg

粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.93 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.42 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

C.

^1H nmr (CDCl_3); δ 1.35 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.93 (2 H, m), 2.83 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.42 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (2 H, m), 7.92 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz).

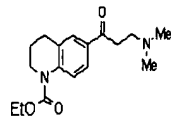
元素分析値	C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₃ として		
elemental analysis values	C ₁₅ H ₁₈ ClNOO<SB>3</SB> doing		
計算値:C,	60.91; H, 6.13;	N,	4.74.
calculated value :C,	60.91 ; H, 6.13;	N,	4.74 .
実験値:C,	61.20; H, 6.05;	N,	4.74.
experimental value :C,	61.20 ; H, 6.05;	N,	4.74 .
参考例2			
Reference Example 2			

ドロー-1(2H)-キノリンカルボキシレート

draw 1 (2 H) -quinoline carboxylate

【化 64】

【Chemical Formula 64】



参考例 1 で得られたエチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.0g, 50.7mmol) のジクロロメタン溶液に 50%ジメチルアミン水溶液 (51mL) を室温で加えた後、2 時間攪拌した。

ethyl 6- which is acquired with Reference Example 1 (3-chloro propanoyl) - 3 and 4 -dihydro -1 (2 H)-quinoline carboxylate after adding 50% dimethyl amine water solution (51 ml) to dichloromethane solution of (15.0 g, 50.7mmol) with the room temperature, 2 hours it agitated.

反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

reaction mixture after separating, organic layer was washed with saturated saline, after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (16.3g) を淡黄色油状物として得た。

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1), it acquired title compound (16.3 g) as pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.96 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.79 (4H, m), 3.11 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

^1H nmr (CDCl_3); δ 1.34 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.96 (2 H, m), 2.29 (6 H, s), 2.79 (4 H, m), 3.11 (2 H, m), 3.79 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.72 - 7.78 (2 H, m), 7.78 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz).

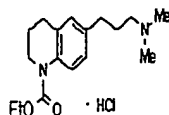
【0163】

【0163】

参考例 3

エチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩

【化 65】



参考例 2 で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.4g, 50.7mmol) のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン (64.8ml, 406mmol) を窒素雰囲気下で加えた後、室温で 5 日間撹拌した。

溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。

水層に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製した。

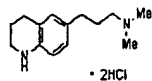
得られた油状物のエーテル溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生じた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (14.8g) を吸湿性の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.98 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 4

N,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン 2 塩酸塩

【化 66】



参考例 3 で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩 (14.5g, 44.4mmol) の濃塩酸 (200 mL) 溶液を 120 deg C で 16 時間撹拌

Reference Example 3

ethyl 6-[3-(dimethylamino)propyl]-3 and 4-dihydro-1(2H)-quinoline carboxylate acetate

[Chemical Formula 65]

ethyl 6- which is acquired with Reference Example 2 [3-(dimethylamino)propanoyl]-3 and 4-dihydro-1(2H)-quinoline carboxylate after adding triethyl silane (64.8 ml, 406mmol) to trifluoroacetic acid solution of (15.4 g, 50.7mmol) under the nitrogen atmosphere, 5 day it agitated with room temperature.

It extracted with water after under vacuum removing solvent, including ether.

In water layer after making alkalinity including 8 rule sodium hydroxide water solution, it extracted with ethylacetate.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

residue which it acquires was refined with alumina column chromatography (developing solvent; hexane:ethylacetate =3:1).

In ether solution of oil which it acquires by with diethyl ether washing solid which it occurs including 4 rule hydrogen chloride-ethylacetate, it acquired title compound (14.8 g) as colorless powder of moisture absorption.

^1H nmr (CDCl_3 , free base); δ 1.32 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 2.22 (6 H, s), 2.29 (2 H, m), 2.56 (2 H, m), 2.75 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.98 (2 H, m), 7.59 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz).

Reference Example 4

N,N-dimethyl-3-(1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinoliny)-1-propane amine dihydrochloride

[Chemical Formula 66]

It acquired title compound (12.8 g) ethyl 6- which is acquired with Reference Example 3 [3-(dimethylamino)propyl]-3 and 4-dihydro-1(2H)-quinoline carboxylate acetate 16 hours it agitated concentrated hydrochloric acid (200 ml)

し、溶媒を減圧下留去し減圧乾燥することにより表題化合物 (12.8g) を mp. 250 deg C(decomp.) の吸湿性粉末として得た。

¹H NMR (D₂O) δ 1.78 (4H, m), 2.41 (2H, t-like), 2.54 (6H, s), 2.60 (2H, t-like), 2.81 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.93 (3H, m). 元素分析値 C₁₄H₂₂N₂·2HCl として

計算値:C, 57.73; H, 8.31; N, 9.62.

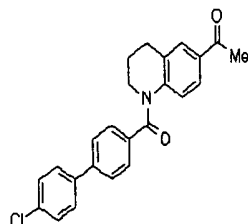
実験値:C, 57.44; H, 8.22; N, 9.47.

【0164】

参考例 5

1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノン

【化 67】



4-(4-クロロフェニル)安息香酸(1.05 g)のテトラヒドロフラン懸濁液(15 mL)に、塩化オギザリル(0.39 mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(1 滴)を順次加えた。

室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、氷冷下、6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(0.7 g)、水酸化ナトリウム粉末(0.31 g)と硫酸水素テトラブチルアンモニウム(12 mg)のテトラヒドロフラン(15 mL)懸濁液に加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物(1.1 g)を mp 149-151 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03-2.15 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.61 (9H, m)

solution of (14.5 g, 44.4mmol) with 120 deg C, under vacuum removed solvent and by the reduced pressure drying doing as moisture absorption powder of mp. 250 deg C (decomp.).

¹H nmr (D₂O); de 1.78 (4 H, m), 2.41 (2 H, t-like), 2.54 (6 H, s), 2.60 (2 H, t-like), 2.81 (2 H, m), 3.22 (2 H, m), 6.93 (3 H, m). elemental analysis values C₁₄H₂₂N₂·2HCl doing

calculated value :C, 57.73; H, 8.31 ; N, 9.62.

experimental value :C, 57.44; H, 8.22; N, 9.47.

【0164】

Reference Example 5

1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolyl] ethanone

[Chemical Formula 67]

4 - oxalyl chloride (0.39 ml) with N, N- dimethylformamide (1 drop) sequential was added to tetrahydrofuran suspension (15 ml) of (4 -chlorophenyl) benzoic acid (1.05 g).

1 hour after agitating, solvent under vacuum was removed with room temperature .

It melted residue which it acquires in tetrahydrofuran (10 ml), under ice cooling , 6-acetyl -1, 2, 3, 4- tetrahydroquinoline (0.7 g),sodium hydroxide powder (0.31 g) with added to tetrahydrofuran (15 ml) suspension of tetrabutylammonium hydrogen sulfate (12 mg).

It extracted with ethylacetate mixture 3 hours after agitating,including water with room temperature .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

crystallization doing residue which it acquires from diethyl ether , itacquired title compound (1.1 g) as colorless crystal of mp 149-151 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); de 2.03 - 2.15 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.94 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.95 (2 H, t, J=6.3 Hz), 6.87 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.38- 7.61 (9 H, m) 7.79

7.79 (1H, s).

(1 H, s).

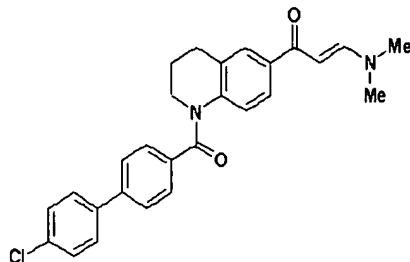
元素分析値	C ₂₄ H ₂₀ ClNO ₂ として		
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₀ ClNO ₂ doing		
計算値: C	73.94; H, 5.17;	N	3.59.
calculated value : C	73.94 ; H, 5.17;	N	3.59 .
実験値: C	73.79; H, 5.13;	N	3.57.
experimental value : C	73.79 ; H, 5.13;	N	3.57 .
参考例6			
Reference Example 6			

ボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

[boniru]]- 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -3-(dimethylamino) - 2 -propene -1- on

【化 68】

[Chemical Formula 68]



参考例 5 で得た 1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノン(0.65 g)と N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(8 ml)の混合物を 110 deg C で 16 時間攪拌した。

1 it acquires with Reference Example 5 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] ethanone (0.65 g) with mixture of the N, N-dimethylformamide dimethyl acetal (8 ml) 16 hours was agitated with 110 deg C .

室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)により精製した。

After cooling, under vacuum it concentrated reaction mixture to room temperature ,it refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate).

得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物(1.1 g)を mp 168-170 deg C の無色結晶として得た。

crystallization doing residue which it acquires from diethyl ether , itacquired title compound (1.1 g) as colorless crystal of mp 168-170 deg C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00-2.15 (2H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.64 (1H, d, J=12.3 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.53 (9H,m) 7.75-7.82 (2H, m).

¹H nmr (CDCl₃);δ 2.00 - 2.15 (2 H, m), 2.75 - 3.20 (8 H, m), 3.95 (2 H, t, J=6.4 Hz), 5.64 (1 H, d, J=12.3 Hz), 6.76(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.37 - 7.53 (9 H, m) 7.75 - 7.82 (2 H, m).

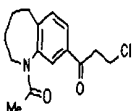
元素分析値	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ として		

elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ doing			
計算値: C,	72.88; H,	5.66;	N,	6.30.
calculated value : C,	72.88 ; H,	5.66 ;	N,	6.30 .
実験値: C,	72.58; H,	5.84;	N,	6.20.
experimental value : C,	72.58 ; H,	5.84 ;	N,	6.20 .

【0165】

参考例 7

1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン



【化 69】

1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (17.5g, 92.5mmol)と 3-クロロプロピオニルクロリド (13.2ml, 139mmol) のジクロロエタン溶液に塩化アルミニウム (30.8g, 231mmol) を水冷下で加えた後、50 deg C で 1 日間攪拌した。

反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、ヘキサンから結晶化して表題化合物 (8.47g) を mp. 106-107 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.87-2.08 (3H, m), 2.54-2.83 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.74 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz).

参考例 8

1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン

【化 70】

【0165】

Reference Example 7

1 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 3 -chloro -1- propanone

[Chemical Formula 69]

1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine (17.5 g, 92.5mmol) with 3 -chloro propanoyl chloride after adding aluminum chloride (30.8 g, 231mmol) to dichloroethane solution of(13.2 ml , 139mmol) under water cooling , 1 day it agitated with 50 deg C.

You poured reaction mixture to ice water , extracted with dichloromethane .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

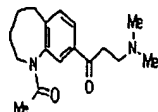
residue which it acquires refining with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1) , crystallization doing from hexane , it acquired title compound (8.47 g) as colorless powder of the mp. 106-107 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.41 (1 H, m), 1.87 (3 H, s), 1.87 - 2.08 (3 H, m), 2.54 - 2.83 (3 H, m), 3.44(2 H, m), 3.93 (2 H, m), 4.74 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, J = 8.0 Hz) , 7.76 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J = 8.0 Hz).

Reference Example 8

1 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 3 - (dimethylamino) - 1 -propanone

[Chemical Formula 70]



参考例 7 で得られた 1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン (7.10g, 25.4mmol) のジクロロメタン溶液に 50%ジメチルアミン水溶液 (27ml) を室温で加えた後、4 時間攪拌した。

反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製し、ヘキサンから結晶化して表題化合物 (5.38g) を mp. 68-70 deg C の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.81-2.07 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.59 (1H, m), 2.77 (4H, m), 3.13 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz).

1 it acquires with Reference Example 7 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 3 -chloro -1- propanone after adding 50% dimethyl amine water solution (27 ml)to dichloromethane solution of (7.10 g, 25.4mmol) with room temperature , 4 hours it agitated.

reaction mixture after separating, organic layer was washed with saturated saline , afterdrying, solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

It refined residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1), crystallization did from hexane and it acquired title compound (5.38 g) as colorless powder of the mp. 68-70 deg C.

^1H nmr (CDCl_3); δ 1.40 (1 H, m), 1.86 (3 H, s), 1.81 - 2.07 (3 H, m), 2.29 (6 H, s), 2.59 (1 H, m), 2.77(4 H, m), 3.13 (2 H, m), 4.69 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1 H, dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz).

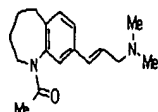
元素分析値	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ として		
elemental analysis values	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ doing		
計算値:C,	70.80; H, 8.39;	N,	9.71.
calculated value :C,	70.80 ; H, 8.39;	N,	9.71 .
実験値:C,	70.87; H, 8.16;	N,	9.44.
experimental value :C,	70.87 ; H, 8.16;	N,	9.44 .

【0166】

参考例 9

(E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化 71】



参考例 8 で得られた 1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチ

【0166】

Reference Example 9

(E) - 3 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine

[Chemical Formula 71]

1 it acquires with Reference Example 8 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 3 -

ルアミノ)-1-プロパノン (5.00g, 17.3mmol) のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン (22.2ml, 139mmol) を窒素雰囲気下に加えた後、室温で5日間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。

水層に8規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

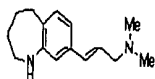
得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製し、表題化合物 (2.74g) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (1H, m), 1.73-2.05 (5H, m), 2.28 (6H, s), 2.53-2.75 (4H, m), 3.08 (2H, dd, J = 0.8, 6.6 Hz), 4.69 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12-7.27 (3H, m).

参考例 10

(E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン

【化 72】



参考例 9 で得られた(E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン (2.73g, 9.95mmol) の濃塩酸溶液を 120 deg C で 12 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (1.49g) を mp. 87-88 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.74 (2H, m), 3.04 (4H, m), 3.78 (1H, br), 6.18 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.6, 7.8Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(dimethylamino) - 1 -propanone after adding the triethyl silane (22.2 ml, 139mmol) to trifluoroacetic acid solution of (5.00 g, 17.3mmol) under nitrogen atmosphere, 5 day it agitated with room temperature.

It extracted with water after under vacuum removing solvent, including ether.

In water layer after making basic including 8 rule sodium hydroxide water solution, it extracted with ethylacetate.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

It refined residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; hexane:ethylacetate = 1:1), it acquired title compound (2.74 g) as oil.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.39 (1 H, m), 1.73 - 2.05 (5 H, m), 2.28 (6 H, s), 2.53 - 2.75 (4 H, m), 3.08 (2 H, dd, J = 0.8, 6.6 Hz), 4.69 (1 H, m), 6.24 (1 H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.48 (1 H, d, J = 16.0 Hz), 7.12 - 7.27 (3 H, m).

Reference Example 10

(E) -N, N- dimethyl -3- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 2 -propene -1- amine

[Chemical Formula 72]

With Reference Example 9 acquired (E) - 3 - (1 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine concentrated hydrochloric acid solution of (2.73 g, 9.95mmol) 12hours was agitated with 120 deg C.

After making alkalinity after under vacuum removing solvent, including 8 rule sodium hydroxide water solution, it extracted with ethylacetate.

You acquired title compound (1.49 g) you washed extracted liquid with saturated saline, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate, by crystallization doing from hexane as colorless powder of mp. 87-88 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.63 (2 H, m), 1.78 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.74 (2 H, m), 3.04 (4 H, m), 3.78 (1 H, br), 6.18 (1 H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.42 (1 H, d, J = 16.0 Hz), 6.75 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1 H, dd, J = 1.6, 7.8Hz), 7.04 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

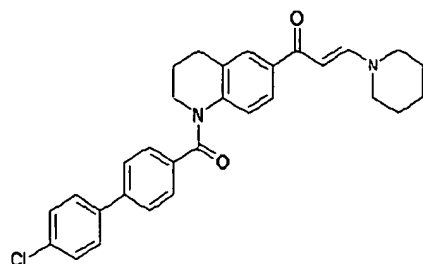
元素分析値	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ として				
elemental analysis values	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ doing				
計算値:C,	78.21;	H,	9.63;	N,	12.16.
calculated value :C,	78.21 ;	H,	9.63 ;	N,	12.16 .
実験値:C,	78.15;	H,	9.73;	N,	12.23.
experimental value :C,	78.15 ;	H,	9.73 ;	N,	12.23 .

【0167】

参考例 11

(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オン

【化 73】



参考例 6 で得た(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン (0.29 g)とピペリジン(3 ml)の混合物を 110 deg C で 2 時間攪拌した。

室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)により精製した。

得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物(0.28 g)を mp 167-170 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57-1.70 (6H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.74 (1H, d, J=12.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.61 (9H, m) 7.72-7.78 (2H, m).

参考例 12

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン

【0167】

Reference Example 11

(E) - 1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolyl] - 3 -piperidino -2-propene -1- on

【Chemical Formula 73】

With Reference Example 6 acquired (E) - 1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolyl] - 3 - (dimethylamino) - 2 -propene -1- on (0.29 g) with the mixture of piperidine (3 ml) 2 hours was agitated with 110 deg C .

After cooling, under vacuum it concentrated reaction mixture to room temperature ,it refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate).

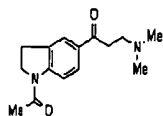
crystallization doing residue which it acquires from diethyl ether , itacquired title compound (0.28 g) as colorless crystal of mp 167-170 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) ;δ 1.57 - 1.70 (6 H, m), 2.03 - 2.15 (2 H, m), 2.92 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.25 - 3.45 (4 H, m), 3.95 (2 H, t, J=6.4 Hz), 5.74 (1 H, d, J=12.5 Hz), 6.74 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.37 - 7.61 (9 H, m) 7.72 - 7.78 (2 H, m).

Reference Example 12

1 - (1 -acetyl -2, 3- dihydro -1H-indole -5-yl) - 3 - (dimethylamino) - 1 -propanone

【化 74】



1-アセチルインドリンを用いて、参考例 1 および参考例 2 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粘ちゅうな油状物として得た。

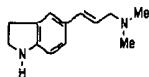
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.21-2.33 (9H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.11 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.23 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.97 (2H, m) 8.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0168】

参考例 13

(E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化 75】



1) 参考例 12 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン(4.3 g)のメタノール溶液(40 ml)に、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム(0.75 g)を加え、混合物を 0-5 deg C で 30 分間攪拌した。

反応液に水-氷を加えた後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)により精製して、3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(3.3 g)を無色粉末として得た。

2) 上記 1) で得た 3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(3.3 g)と濃塩酸(20 ml)の混合物を 16 時間加熱還流した。

室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、水で希釈した後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。

[Chemical Formula 74]

Making use of 1 -acetyl indoline , by sequential doing operation of beingsimilar to Reference Example 1 and Reference Example 2, it acquired title compound viscous* * * as oil .

^1H nmr (CDCl_3); δ 2.21 - 2.33 (9 H, m), 2.74 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.11 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.23 (2 H, t, $J=8.6$ Hz), 4.12 (2 H, t, $J=8.6$ Hz), 7.78- 7.97 (2 H, m) 8.24 (1 H, d, $J=8.4$ Hz).

【0168】

Reference Example 13

(E) - 3 - [2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine

[Chemical Formula 75]

1) 1 it acquires with Reference Example 12 - (1 -acetyl -2, 3- dihydro -1H-indole -5-yl) - 3 - (dimethylamino) - 1 -propanone to methanol solution (40 ml) of (4.3 g), to under ice cooling mixture 30 min was agitated with 0 - 5 deg C including sodium borohydride (0.75 g).

After adding water -ice , under vacuum it removed solvent in reaction mixture , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), 3 - [1 -acetyl -2, 3- dihydro -1H-indole -5-yl] - 3-hydroxy -N, N- dimethyl -1- propane amine it acquired (3.3 g) as colorless powder .

2) Description above 1) So 3 it acquires - [1 -acetyl -2, 3- dihydro -1H-indole -5-yl] - 3 -hydroxy -N, N- dimethyl -1- propane amine (3.3 g) with the mixture of concentrated hydrochloric acid (20 ml) was done 16 hour heating and refluxing .

After cooling, under vacuum it concentrated reaction mixture to room temperature ,after diluting with water, with 2 normal sodium hydroxide water solution it made alkalinity ,extracted with ethylacetate .

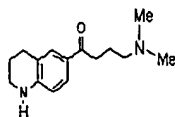
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物(2.3 g)を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.25 (6H, s), 2.97-3.04 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=8.2 Hz), ca. 3.8 (1H, br.s, NH), 5.98-6.09 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.19 (1H, s).

参考例 14

1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン

【化 76】



エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレートを用いて、参考例 1、参考例 2 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

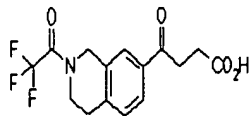
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.87-2.00 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.4 (1H, br, NH), 6.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60-7.64 (2H, m).

【0169】

参考例 15

4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸

【化 77】



1) 無水トリフルオロ酢酸 (47.5 ml, 336 mmol)を 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (25 g, 188 mmol)の THF 溶液 (100 ml) に 0 deg C で滴下し、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去した。

残さに水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、1N 塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

with ethylacetate .

You washed extracted liquid with saturated saline , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate , you acquired title compound (2.3 g) as the oil .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ 2.25 (6 H, s), 2.97 - 3.04 (4 H, m), 3.55 (2 H, t, J=8.2 Hz), ca. 3.8 (1 H, br.s, NH), 5.98 - 6.09(1 H, m), 6.41 (1 H, d, J=16.2 Hz), 6.56 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.19 (1 H, s).

Reference Example 14

1 - (1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny) - 4 - (dimethylamino) - 1 -butanone

[Chemical Formula 76]

ethyl 3, 4- dihydro -1 (2 H) making use of -quinoline carboxylate , by sequential doing operation of being similar to Reference Example 1, Reference Example 2 and Reference Example 4, it acquired title compound as the oil .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ 1.87 - 2.00 (4 H, m), 2.33 (6 H, s), 2.48 (2 H, t, J = 7.4Hz), 2.78 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 2.91 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.37(2 H, t, J= 5.6 Hz), 4.4 (1 H, br, NH), 6.39 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 - 7.64 (2 H, m).

[0169]

Reference Example 15

4 -oxo -4- [2 - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 --tetrahydro -7-isoquinoliny] butanoic acid

[Chemical Formula 77]

1) trifluoroacetic anhydride (47.5 ml , 336 mmol) 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline was dripped to THF solution (100 ml) of(25 g, 188 mmol) with 0 deg C, after agitating with 2 hours room temperature , solvent vacuum distillation was done.

You poured to water in residue , extracted with ethylacetate , with 1 Nhydrochloric acid after washing, dried with anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を減圧留去して、2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 43.5 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.00-2.93 (2H, m), 3.92-3.80 (2H, m), 4.77 (2H, m), 7.28-7.13 (4H, m).

2) 上記 1) で得た 2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (10 g, 43.6 mmol) と無水コハク酸 (4.8 g, 48 mmol) のジクロロエタン混合物に、室温で塩化アルミニウム (26 g, 200 mmol) を少量ずつ加え、45 deg C で 1 時間撹拌した。

反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

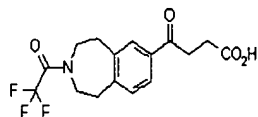
溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 7.5 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.84 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.93 (1H, m), 12.17 (1H, s).

参考例 16

4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸

【化 78】



2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 2.90-3.15 (4H, m), 3.29 (2H, t, J=6.4Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m), ca.10 (1H, br).

【0170】

参考例 17

N,N-ジプロピル-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド

【化 79】

vacuum distillation doing solvent, 2-(trifluoroacetyl) - it acquired 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline 43.5 g as oil.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 3.00 - 2.93 (2 H, m), 3.92 - 3.80 (2 H, m), 4.77 (2 H, m), 7.28 - 7.13 (4 H, m).

2) Description above 1) So 2 it acquires - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline (10 g, 43.6 mmol) with at a time trace it added aluminum chloride (26 g, 200 mmol) to dichloroethane mixture of the succinic anhydride (4.8 g, 48 mmol), with room temperature, 1 hour agitated with 45 deg C.

You poured reaction mixture to ice water, extracted with ethylacetate, washed with saturated saline, dried with anhydrous magnesium sulfate.

vacuum distillation it did solvent, refined with silica gel column chromatography (developing solvent;hexane:ethylacetate = 1 : 1), it acquired the title compound 7.5 g as colorless powder.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 2.58 (2 H, m), 3.00 (2 H, m), 3.23 (2 H, m), 3.83 (2 H, m), 4.84 (2 H, m), 7.38 (1 H, m), 7.84 (1 H, m), 7.93 (1 H, m), 12.17 (1 H, s).

Reference Example 16

4-oxo-4-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]butanoic acid

[Chemical Formula 78]

Making use of 2, 3, 4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, by doing operation of being similar to Reference Example 15, it acquired title compound as colorless powder.

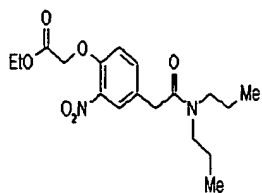
¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.81 (2 H, t, J=6.4Hz), 2.90 - 3.15 (4 H, m), 3.29 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 7.20 - 7.33 (1 H, m), 7.75 - 7.85 (2 H, m), ca.10 (1 H, br).

[0170]

Reference Example 17

N,N-dipropyl-(4-ethoxy carbonyl methoxy-3-nitrophenyl)acetamide

[Chemical Formula 79]



1) (4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (50.4 g, 330 mmol)の酢酸溶液 (230 ml)に、氷冷下に硝酸 (24.5 ml, 398 mmol)の酢酸溶液 (20 ml)を、反応液の温度が 10 deg C を越えないようにゆっくり滴下した。

反応液を 2 時間攪拌後、水 (1 L)を滴下し、析出した結晶をろ取した。

得られた結晶を水洗後、乾燥し、(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (49 g)を mp 144-146 deg C の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz).

2) 上記 1)で得た(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (25 g, 127 mmol)の THF 溶液 (100 ml)に塩化チオニル (50 ml, 680 mmol)を室温で滴下し、2 時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (250 ml)に溶解し、ジプロピルアミン(35 ml, 255 mmol)のクロロホルム溶液(300 ml)に、氷冷下 1 時間かけて滴下した。

滴下後、反応液を水および飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。

残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド(26.5g)を mp 55-57 deg C の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.2 Hz).

3) 上記 2)で得た N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (3, 5 g, 17.8 mmol)およびブromo酢酸エチル (3.0 ml, 26.7 mmol)の DMF 溶液 (40 ml)に、炭酸カリウム (7.4 g, 53 mmol)を加えた。

反応液を室温で終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

1) In order in acetic acid solution (230 ml) of (4 -hydroxyphenyl) acetic acid (50.4 g, 330 mmol) , acetic acid solution (20 ml) of the nitric acid (24.5 ml , 398 mmol) , for temperature of reaction mixture not to exceed 10 deg C in the under ice cooling , it dripped slowly.

reaction mixture 2 hours agitation later, water (1 L) was dripped, crystal which was precipitated was filtered.

After water wash , it dried crystal which it acquires, it acquired the(4 -hydroxy -3- nitrophenyl) acetic acid (49 g) as crystal of mp 144-146 deg C.

¹H-nmr (CDCl₃);δ: 3.76 (2 H, s), 7.16 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1 H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.04 (1 H, d, J = 2.2 Hz).

2) Description above 1) So in THF solution (100 ml) of (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) acetic acid (25 g, 127 mmol) which is acquired it dripped thionyl chloride (50 ml , 680 mmol) with room temperature , 2 hours heating and refluxing did.

It concentrated reaction mixture , it melted residue which is acquired in chloroform (250 ml) , under ice cooling 1 hour applied and dripped in chloroform solution (300 ml) of the dipropyl amine (35 ml , 255 mmol).

After dripping, you washed reaction mixture with water, and sodium bicarbonate-saturated water with anhydrous sodium sulfate dried and concentrated organic layer .

recrystallization it did residue from ethylacetate -hexane , it acquired N, N- dipropyl - (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) acetamide (26.5 g) as crystal of mp 55-57 deg C.

¹H-nmr (CDCl₃);δ: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 3.2 - 3.4 (4 H, m), 3.67 (2 H, s), 7.12(1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 2.2 Hz).

3) Description above 2) So N, N- dipropyl - (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) acetamide which is acquired (3 and 5 g, 17.8 mmol)and potassium carbonate (7.4 g, 53 mmol) was added to DMF solution (40 ml) of ethyl bromoacetate (3.0 ml , 26.7 mmol).

reaction mixture with room temperature after overnight stirring , in reaction mixture was extractedwith ethylacetate including water

抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。

残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (4.9 g, 75 %) を mp 79-80 deg C の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.68 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz).

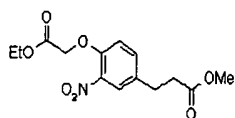
元素分析値	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₆ として		
elemental analysis values	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₆ doing		
計算値:C,	59.00; H, 7.15;	N,	7.65.
calculated value :C,	59.00 ; H, 7.15;	N,	7.65 .
実験値:C,	58.92; H, 7.15;	N,	7.85.
experimental value :C,	58.92 ; H, 7.15;	N,	7.85 .

【0171】

参考例 18

3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル

【化 80】



1) 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いて、参考例 17 の 1)と同様の操作を行うことにより、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点:	80	82	°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ	チ	ル	キ	サ)
melting point :	80	82	*	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11	[ki]	[sa])

ル)プロピオン酸(49 g, 232 mmol)のメタノール溶

including water.

water wash it did extracted liquid , with anhydrous sodium sulfate dried and concentrated.

recrystallization it did residue from ethylacetate -hexane , it acquired title compound (4.9 g, 75 %) as crystal of mp 79-80 deg C.

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.29 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 3.1 - 3.4 (4 H, m), 3.68 (2 H, s), 4.27 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.76 (2 H, s), 6.96 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.77 (1 H, d, J = 2.2 Hz).

【0171】

Reference Example 18

3 - (4 -ethoxy carbonyl methoxy -3- nitrophenyl) methyl propionate

[Chemical Formula 80]

1) 3 - Making use of (4 -hydroxyphenyl) propanoic acid , Reference Example 17 1) with by operating insame way, 3 - it acquired (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) propanoic acid as powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.70 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.95 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.10 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1 H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 2.0 Hz).

It dripped thionyl chloride (15 ml) to methanol solution (500

液(500 ml)に塩化チオニル(15 ml)を滴下し、終夜室温で撹拌した。

反応液を濃縮後、水(500 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル(47 g)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.64 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.68 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.6, 2.2Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2 Hz).

ml) of jp11) propanoic acid (49 g, 232 mmol), agitated with overnight room temperature .

reaction mixture after concentrating, was extracted with ethylacetate including water (500 ml) .

With water and sodium bicarbonate-saturated water after washing, with magnesium sulfate drying and concentrating extracted liquid , 3 - it acquired (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) methyl propionate (47 g) as powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.64 (2 H, t, J = 7.4Hz), 2.95 (2 H, t, J = 7.4Hz), 3.68 (3 H, s), 7.10 (1 H, d, J = 8.6Hz), 7.46 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2Hz), 7.95 (1 H, d, J = 2.2 Hz).

融点:	60	62°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ	チ	ル	キ	サ)
melting point :	60	62 *	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11	[ki]	[sa])

ル)プロピオン酸メチルを用いて、参考例 17 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

Making use of jp11) methyl propionate , Reference Example 17 3) with by operating in sameway, it acquired title compound as powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.75 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.2Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.2Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.0Hz), 2.64 (2 H, t, J = 7.4Hz), 2.95 (2 H, t, J = 7.4Hz), 3.67 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J = 7.0Hz), 4.75 (2 H, s), 6.93 (1 H, d, J = 8.6Hz), 7.38 (1 H, dd, J = 8.6, 2.2Hz), 7.72 (1 H, d, J = 2.2Hz).

融点:	70	72°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ	チ	ル	キ	サ)
melting point :	70	72 *	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11	[ki]	[sa])

[0172]

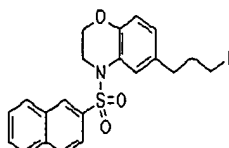
[0172]

参考例 19

Reference Example 19

3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン

3 and 4 -dihydro -6- (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine



【化 81】

[Chemical Formula 81]

1) 参考例 18 で得た 3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)プロピオン酸メチルを粉末として得た。

1) By doing operation of being similar to Working Example 133 3 it acquires with Reference Example 18 - making use of (4 -ethoxy carbonyl methoxy -3- nitrophenyl) methyl propionate , 3 - it acquired (3 and 4 -dihydro -2H-1, 4- benzoxazine -3- oxo -6-yl) methyl propionate as powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.7-7.0 (3H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.60 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.88 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.68 (3 H, s), 4.59 (2 H, s), 6.7 - 7.0 (3 H, m).

融点:	131	132°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ	チ	ル	キ	サ)
melting point :	131	132 *	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11	[ki]	[sa]	-

オキサジン-3-オキソ-6-イル)プロピオン酸メチル (24 g, 102 mmol)の THF (400 ml)溶液に、1 規定のボラン/THF 溶液 (150 ml, 150 mmol)を氷冷下加えた。

borane /THF solution (150 ml , 150 mmol) of 1 normal under ice cooling was added to THF (400 ml) solution of oxazine -3- oxo -6-yl) methyl propionate (24 g, 102 mmol) .

反応液を室温で終夜攪拌後、6 規定塩酸 (50 ml, 300 mmol)を加え 2 時間攪拌後、6 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。

reaction mixture with room temperature 2 hours agitation later, it neutralized with 6 rule sodium hydroxide water solution after overnight stirring , including 6 normal hydrochloric acid (50 ml , 300 mmol) , extracted with the ethylacetate .

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。

With water and saturated saline after washing, it dried extracted liquid with magnesium sulfate and concentrated.

残渣のアセトニトリル溶液 (300 ml)にトリエチルアミン (25g, 250 mmol)を加えた後、2-ナフタレンスルホニルクロリド (56 g, 250 mmol)のアセトニトリル溶液 (100 ml)を氷冷下加え、室温で 4 時間攪拌した。

After adding triethylamine (25 g, 250 mmol) to acetonitrile solution (300 ml) of residue , 2 -naphthalene sulfonyl chloride the under ice cooling it added acetonitrile solution (100 ml) of (56 g, 250 mmol) , 4 hours agitated with the room temperature .

反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

It concentrated reaction mixture , in residue it extracted with ethylacetate including water.

抽出液は水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。

extracted liquid with water and saturated saline after washing, with magnesium sulfate dried and concentrated.

残渣のアセトン溶液 (500 ml)にヨウ化ナトリウム (37.5 g, 250 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。

In acetone solution (500 ml) of residue overnight stirring it did with room temperature including sodium iodide (37.5 g, 250 mmol) .

反応液を濃縮し、水 (500 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。

It concentrated reaction mixture , it extracted with ethylacetate including the water (500 ml) .

抽出液を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、表題化合物 (22 g)を粉末として得た。

With water and saturated saline after washing, with magnesium sulfate drying and concentrating extracted liquid , it acquired title compound (22 g) as powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.0-2.2 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, s).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.0 - 2.2 (2 H, m), 2.71 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.18 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.72 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.5 - 7.8 (4 H, m), 7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.30 (1 H, s) .

融点: 87-88 °C	(結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)							
melting point : 87-88 *	(crystallization solvent : ethylacetate -hexane)							
参考例20								

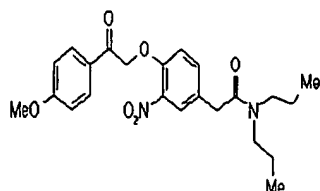
Reference Example 20

トキシ-3-ニトロフェニル]アセトアミド

[tokishi] - 3 -nitrophenyl] acetamide

【化 82】

[Chemical Formula 82]



参考例 17 の 2) で得た N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて、参考例 17 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

By operating in same way Reference Example 17 2) with making use of N, N- dipropyl - (4 -hydroxy -3- nitrophenyl) acetamide which is acquired, Reference Example 17 3) with, it acquired title compound as powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 8.6, 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 3.1 - 3.4 (4 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.89 (3 H, s), 5.34 (2 H, s), 6.9 - 7.1 (3 H, m), 7.40 (1 H, dd, J= 8.6, 2.2 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 8.00 (2 H, d, J = 9.0 Hz).

融点:	95	97	°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ)	チ	ル	キ	サ)
melting point :	95	97	*	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11	[ki]	[sa])

【0173】

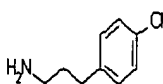
【0173】

参考例 21

Reference Example 21

3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン

3 - (4 -chlorophenyl) propyl amine



【化 83】

[Chemical Formula 83]

1) 3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸 (5.00 g, 27.0 mmol) と塩化チオニル (3 ml) の混合物を 2 時間還流した後、過剰の塩化チオニルを減圧留去した。

1) 3 - (4 -chlorophenyl) propanoic acid (5.00 g, 27.0 mmol) with 2 hours reflux after doing mixture of the thionyl chloride (3 ml), thionyl chloride of excess vacuum distillation was done.

得られた残渣をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、LiAlH₄ のテトラヒドロフラン懸濁液に 0 deg C でゆっくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。

It melted residue which it acquires in tetrahydrofuran (200 ml), in tetrahydrofuran suspension of LiAlH₄ dripped slowly with 0 deg C, 1 hour agitated with the room temperature .

反応混合物に水、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

After removal by filtration designating insoluble matter as reaction mixture including water and 1 N sodium hydroxide water solution , filtrate was dried with anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を減圧下留去して、3-(4-クロロフェニル)プロピルアミンを得た。

Under vacuum removing solvent , 3 - it acquired (4

ロピルアルコール 4.6 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) 上記 1) で得た 3-(4-クロロフェニル)プロピルアルコール (4.6 g, 27mmol) とトリエチルアミン (3.78 ml, 27.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にメシルクロリド (2.10 ml, 27.1 mmol) を 0 deg C で加え、室温で 30 分攪拌した。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下に留去した後、反応混合物とフタルイミドカリウム (5.02 g, 27.1 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、80 deg C で 10 時間加熱攪拌した。

得られる溶液に 8N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下に留去して、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 7.47 g を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.73 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.10-7.82 (4H, m), 7.69-7.89 (4H, m).

3) 上記 2) で得た 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (7.47 g, 24.8 mmol) とヒドラジーン水和物 (2.4 ml, 49.7 mmol) のエタノール溶液を 10 時間加熱還流した。

溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下留去して、表題化合物 3.66 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (2H, s), 7.08-7.29 (4H, m).

【0174】

参考例 22

-chlorophenyl) propyl alcohol 4.6 g as oil .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.86 (2 H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.68 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.67 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

2) Description above 1) So 3 it acquires - (4 -chlorophenyl) propyl alcohol (4.6 g, 27mmol) with it added mesyl chloride (2.10 ml , 27.1 mmol) to tetrahydrofuran (100 ml) solution of triethylamine (3.78 ml , 27.1 mmol) with 0 deg C, 30 minutes agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

extracted liquid with saturated aqueous NaCl solution after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate .

After removing solvent under vacuum , it melted reaction mixture and the potassium phthalimide (5.02 g, 27.1 mmol) in dimethylformamide , 10 hours heating and stirring did with 80 deg C.

In solution which is acquired it extracted with ethylacetate including 8 N sodium hydroxide water solution .

extracted liquid with saturated aqueous NaCl solution after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Removing solvent under vacuum , 2 - [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 1 H-isindole -1, 3 (2 H) it acquired-dion 7.47 g as solid .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.00 (2 H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.69 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.73 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.10 - 7.82 (4 H, m), 7.69 - 7.89 (4 H, m).

3) Description above 2) So 2 it acquires - [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 1 H-isindole -1, 3 (2 H) -dion (7.47 g, 24.8 mmol) with ethanol solution of hydrazine monohydrate (2.4 ml , 49.7 mmol) 10 hours heating and refluxing was done.

After removing solvent , it extracted with ethylacetate including the water.

extracted liquid with saturated aqueous NaCl solution after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum removing solvent , it acquired title compound 3.66 g as the oil .

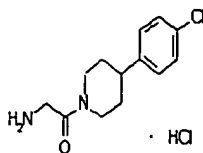
¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.80 (2 H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.63 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.76 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (2 H, s), 7.08 - 7.29 (4 H, m).

【0174】

Reference Example 22

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩

【化 84】



1) シアノリン酸ジエチル(1.29ml)を4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩(1.80g)、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1.49g)、トリエチルアミン(2.38ml)の DMF (80ml)溶液に加えた。

反応混合物を室温で 4 時間攪拌後、水で希釈し、エーテルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、tert-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート(2.48g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.56 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 上記 1)で得られた tert-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート(2.48g)を 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液(50ml)に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去して表題化合物(2.16g)を得た。

MS(ESI) (M+H): 253.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.00 (4H, m), 2.65-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (2H, m).

参考例 23

2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩

【化 85】

2 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethylamine acetate

[Chemical Formula 84]

1) diethyl cyanophosphate (1.29 ml) 4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -piperidine acetate (1.80 g), N- (t- butoxy carbonyl) glycine (1.49 g), was added to DMF (80 ml) solution of triethylamine (2.38 ml).

With room temperature it diluted reaction mixture with 4 hours after stirring , water, extracted with ether .

extracted liquid with saturated saline after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate , the solvent under vacuum was removed.

Refining residue with silica gel column chromatography (n-hexane /ethylacetate =1/1), t- butyl -2- [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethyl carbamate itacquired (2.48 g).

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.46 (9 H, s), 1.50 - 1.70 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.60 - 2.90 (2 H, m), 3.00 - 3.20 (1 H, m), 3.75 - 3.90 (1 H, m), 3.99 (2 H, m), 4.70 - 4.80 (1 H, m), 5.56 (1 H, m), 7.11 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2 H, d, J=8.4Hz).

2) Description above 1) So t- butyl -2- which is acquired [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethyl carbamate it melted (2.48 g) in 4 rule hydrogen chloride ethylacetate solution (50 ml), 4 hours agitated with room temperature .

Under vacuum removing solvent , it acquired title compound (2.16 g).

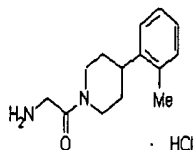
MS (ESI) (M+H): 253.

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.40 - 2.00 (4 H, m), 2.65 - 3.00 (2 H, m), 3.05 - 3.20 (1 H, m), 3.75 - 4.00 (3 H, m), 4.40 - 4.60 (1 H, m), 7.27 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2 H, d, J=8.5Hz), 8.25 (2 H, m).

Reference Example 23

2 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethylamine acetate

[Chemical Formula 85]



1) 4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩を用いて、参考例 22 の 1)と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジン]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 5.58 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 上記 1)で得た tert-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジン]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例 22 の 2)と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+H): 233.

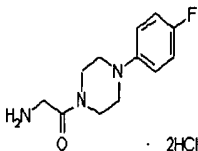
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.00 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-2.91 (1H, m), 2.95-3.30 (2H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 8.25 (2H, m).

[0175]

参考例 24

2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩

[化 86]



1) 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて、参考例 22 の 1)と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=5.1Hz), 3.79 (2H, t, J=5.1Hz), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.52 (1H, m), 6.85-7.05(4H, m).

2) 上記 1)で得た tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例 22 の 2)と同様の操作を

1) 4 - t - butyl -2- [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethyl carbamate were acquired (2 -methylphenyl) - making use of 1-piperidine acetate , Reference Example 22 1) with by operating in same way.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.46 (9 H, s), 1.55 - 1.75 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.60 -2.80 (1 H, m), 2.90 - 3.20 (2 H, m), 3.75 - 3.90 (1 H, m), 4.01 (2 H, m), 4.70 - 4.85 (1 H, m), 5.58(1 H, m), 7.00 - 7.20 (4 H, m).

2) Description above 1) title compound was acquired by operating in the same way so t- butyl -2- which is acquired [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - making use of 2 -oxo ethyl carbamate ,Reference Example 22 2) with.

MS (ESI) (M+H): 233.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.40 - 2.00 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.70 - 2.91 (1 H, m), 2.95 - 3.30 (2 H, m), 3.75 - 4.00 (3 H, m), 4.40 - 4.60 (1 H, m), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 8.25 (2 H, m).

[0175]

Reference Example 24

2 - [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperazinyl] - 2 -oxo ethylamine dihydrochloride

[Chemical Formula 86]

1) 1 - t - butyl -2- [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperazinyl] - 2 -oxo ethyl carbamate were acquired making use of (4 -fluorophenyl) piperazine , Reference Example 22 1) with by operating in same way.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.46 (9 H, s), 3.05 - 3.15 (4 H, m), 3.55 (2 H, t, J=5.1Hz), 3.79 (2 H, t, J=5.1Hz), 4.01 (2 H, d, J=4.5Hz), 5.52(1 H, m), 6.85 - 7.05 (4 H, m).

2) Description above 1) title compound was acquired by operating in the same way so t- butyl -2- which is acquired [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperazinyl] - making use of 2 -oxo

行うことにより表題化合物を得た。

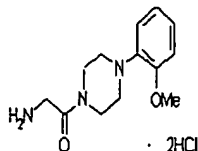
MS(ESI) (M+H): 238.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.25-3.60 (4H, m), 3.70-4.00 (6H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.30-7.50 (1H, m).

参考例 25

2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩

【化 87】



1) 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンをを用いて、参考例 22 の 1)と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.00-3.07 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=5.4Hz), 3.82 (2H, t, J=5.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.56 (1H, m), 6.85-7.05 (4H, m).

2) 上記 1)で得た tert-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルカルバメートを用いて、参考例 22 の 2)と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+H): 250.

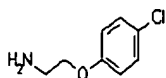
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.20-3.50 (4H, m), 3.75-4.10 (6H, m), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz).

【0176】

参考例 26

2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミン

【化 88】



1) 4-クロロフェノール (2 g, 15.6 mmol)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil, 640 mg, 16 mmol)を加え、室温で 30 分攪拌した後、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (4 g, 15.6 mmol)を加え、50 deg C で 2 時間加熱

ethyl carbamate ,Reference Example 22 2) with.

MS (ESI) (M+H): 238.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 3.25 - 3.60 (4 H, m), 3.70 - 4.00 (6 H, m), 7.15 - 7.30 (3 H, m), 7.30 - 7.50 (1 H, m).

Reference Example 25

2 - [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - 2 -oxo ethylamine dihydrochloride

[Chemical Formula 87]

1) 1 - t - butyl -2- [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - 2 -oxo ethyl carbamate were acquired making use of (2 -methoxyphenyl) piperazine , Reference Example 22 1) with by operating in same way.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.46 (9 H, s), 3.00 - 3.07 (4 H, m), 3.56 (2 H, t, J=5.4Hz), 3.82 (2 H, t, J=5.4Hz), 3.88 (3 H, s), 4.01 (2 H, d, J=4.5Hz), 5.56 (1 H, m), 6.85 - 7.05 (4 H, m).

2) Description above 1) title compound was acquired by operating in the same way so t - butyl -2- which is acquired [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - making use of 2 -oxo ethyl carbamate ,Reference Example 22 2) with.

MS (ESI) (M+H): 250.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 3.20 - 3.50 (4 H, m), 3.75 - 4.10 (6 H, m), 3.87 (3 H, s), 7.01 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.49 (1 H, d, J=8.0Hz).

【0176】

Reference Example 26

2 - (4 -chlorophenoxy) ethylamine

[Chemical Formula 88]

1) 4 -chlorophenol in dimethylformamide (20 ml) solution of (2 g, 15.6 mmol) 2 hours heating and stirring it did with 50 deg C after agitating, including N - (2 -bromoethyl) phthalimide (4 g, 15.6 mmol) with room temperature including sodium hydride (60% in oil, 640 mg, 16 mmol), 30

撈拌した。

溶媒を減圧下に留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下に留去して 2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1.00 g を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.10-7.82 (4H, m), 7.69-7.89 (4H, m).

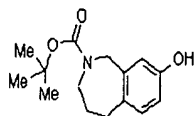
2) 上記 1) で得た 2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、参考例 21 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz).

参考例 27

tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート

【化 89】



2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-オール 臭化水素酸塩(12.0g, 49.2mmol)のクロロホルム(40ml)と水(40ml)溶液に 2 規定水酸化ナトリウム(40ml)と二炭酸 t-ブチルを 0 deg C で加え、室温で 16 時間撈拌した。

得られる混合液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより粉末として、表題化合物 (7.99g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.61-6.70 (2H, m), 6.98 (1H, m).

【0177】

参考例 28

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-

minutes.

After removing solvent under vacuum, it extracted with ethylacetate including water.

extracted liquid with saturated aqueous NaCl solution after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Removing solvent under vacuum, 2-[3-(4-chlorophenoxy)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione 1.00 g as powder.

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 4.10 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.10 - 7.82 (4H, m), 7.69 - 7.89 (4H, m).

2) Description above 1) title compound was acquired by operating in the same way so 2 it acquires -[3-(4-chlorophenoxy)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione making use of -dione, the Reference Example 21 3) with.

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz).

Reference Example 27

t-butyl 8-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-carboxylate

[Chemical Formula 89]

2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-ol hydrobromide chloroform of (12.0 g, 49.2mmol) (40 ml) with 2 normal sodium hydroxide (40 ml) with it added carbon dioxide t-butyl to water (40 ml) solution with 0 deg C, 16 hours agitated with room temperature.

In mixed solution which is acquired you washed with saturated saline including the ethylacetate, dried with anhydrous sodium sulfate.

title compound (7.99 g) was acquired solvent under vacuum after concentrating, residue which is acquired as powder from the ethylacetate-isopropyl ether.

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.30 - 4.36 (2H, m), 6.61 - 6.70 (2H, m), 6.98 (1H, m).

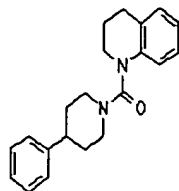
[0177]

Reference Example 28

1-[4-phenyl-1-piperidinyl]carbonyl]-1,2,3 and 4

ル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 90】



1) 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1ml, 7.97mmol) を THF (20ml) に溶解し、ピリジン (1.58ml, 15.93mmol) を加え、氷冷した。

反応液にクロロギ酸 p-ニトロフェニル (1.61g, 7.97mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して、4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート 2.57g を淡黄色液体として得た。

2) 上記 1) で得た 4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートを DMSO (10ml) に溶解し、4-フェニルピペリジン 塩酸塩 (1.58g, 7.97mmol)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.09ml, 8.36mmol) を加え、室温で 22.5 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチル 60ml を加え、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。

有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡黄色液体として表題化合物 2.10g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, dd, J=6.6 and 6.9Hz), 2.85 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.1Hz), 3.95 (2H, m), 6.90 (1H, m), 7.04-7.32 (8H, m).

【0178】

実施例 1

3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン

【化 91】

-tetrahydroquinoline

[Chemical Formula 90]

1) 1, 2, 3 and 4 -tetrahydroquinoline it melted (1 ml, 7.97mmol) in THF (20 ml), ice cooling it did including pyridine (1.58 ml, 15.93mmol).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate after agitating, including water and saturated saline with room temperature including chloro formic acid p- nitrophenyl (1.61 g, 7.97mmol), 4 hours.

With magnesium sulfate concentrating extracted liquid after drying and under the vacuum, 4 -nitrophenyl 3, 4- dihydro quinoline -1 (2 H) it acquired -carboxylate 2.57g as pale yellow liquid.

2) Description above 1) So 4 -nitrophenyl 3, 4- dihydro quinoline -1 where it acquires (2 H) it melted-carboxylate in DMSO (10 ml), 22.5 hours it agitated with room temperature 4 -phenyl piperidine acetate (1.58 g, 7.97mmol), including 4 rule sodium hydroxide water solution (2.09 ml, 8.36mmol).

In reaction mixture you washed with aqueous potassium carbonate solution, saturated saline including ethylacetate 60ml.

It dried organic layer with magnesium sulfate, under vacuum concentrated and itrefined residue which is acquired with silica gel column chromatography (developing solvent :hexane :ethylacetate = 2 : 1), it acquired the title compound 2.10g as pale yellow liquid.

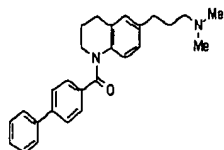
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.68 (2 H, m), 1.80 (2 H, m), 1.98 (2 H, m), 2.65 (1 H, m), 2.78 (2 H, dd, J=6.6 and 6.9Hz), 2.85 (2 H, m), 3.62 (2 H, t, J=6.1Hz), 3.95 (2 H, m), 6.90 (1 H, m), 7.04 - 7.32 (8 H, m).

【0178】

Working Example 1

3 - [1 - ([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -N, N- dimethyl -1- propane amine

[Chemical Formula 91]



参考例 4 で得た N,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン 2 塩酸塩 (400mg, 1.37mmol) とトリエチルアミン (669ml, 4.81mmol) のジメチルホルムアミド溶液に塩化ビフェニルカルボニル (327mg, 1.51mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 3 日間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (113mg) を mp. 100-101 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.26 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.92 (2H, t-like), 6.72 (2H, m), 6.99 (1H,s), 7.35-7.60 (9H, m).

N, N- dimethyl -3- which is acquired with Reference Example 4 (1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny l) - 1 -propane amine dihydrochloride (400 mg , 1.37mmol) with afteradding chlorinated biphenyl carbonyl (327 mg , 1.51mmol) to dimethylformamide solution of triethylamine (669 ml , 4.81mmol) with under ice cooling , 3-day period it agitated with room temperature .

In reaction mixture you washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1) , by crystallization doing from hexane it acquired title compound (113 mg) as colorless powder of the mp. 100-101 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 1.73 (2 H, m), 2.06 (2 H, m), 2.20 (6 H, s), 2.26 (2 H, m), 2.54 (2 H, m), 2.83 (2 H, m),3.92 (2 H, t-like), 6.72 (2 H, m), 6.99 (1 H, s), 7.35 - 7.60 (9 H, m).

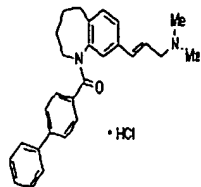
元素分析値	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O doing		
計算値:C,	81.37; H, 7.59;	N	7.03.
calculated value :C,	81.37 ; H, 7.59;	N	7.03 .
実験値:C,	81.26; H, 7.46;	N	7.05.
experimental value :C,	81.26 ; H, 7.46;	N	7.05 .
実施例2			
Working Example 2			

4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩

[化 92]

4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl]-N, N- dimethyl -2- propene -1- amine acetate

[Chemical Formula 92]



参考例 10 で得た(E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン (300mg, 1.30mmol) 、水酸化ナトリウム(130mg, 3.26mmol) と硫酸水素テトラブチルアンモニウム(4.4mg, 13.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液に塩化ビフェニルカルボニル (423mg, 1.95mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 5 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製した。

得られた油状物に 4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (124mg) を mp. 112-113 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.53 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.77-3.07 (6H, m), 5.04 (1H, m), 5.93 (1H, dt, J = 6.6, 15.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.68 (1H, s), 7.02-7.51 (11H, m).

With Reference Example 10 it acquired (E) -N, N- dimethyl -3- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl) - 2 -propene -1- amine (300 mg , 1.30 mm ol) , sodium hydroxide (130 mg , 3.26mmol) with after adding chlorinated biphenyl carbonyl (423 mg , 1.95mmol) to tetrahydrofuran solution of tetrabutylammonium hydrogen sulfate (4.4 mg , 13.0mmol) with the under ice cooling , 5 hours it agitated with room temperature .

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

residue which it acquires was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1).

In oil which it acquires by washing crystal which is formed including 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate , with diethyl ether it acquired title compound (124 mg) as the colorless powder of mp. 112-113 deg C.

¹H nmr (CDCl₃, free base); δ 1.53 (1 H, m) , 1.96 (2 H, m) , 2.15 (6 H, s) , 2.77 - 3.07 (6 H, m) , 5.04 (1 H, m) , 5.93 (1 H, dt, J = 6.6, 15.8 Hz) , 6.20 (1 H, d, J = 15.8 Hz) , 6.68 (1 H, s) , 7.02 - 7.51 (11 H, m) .

元素分析値	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O·HCl·1.5H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O·HCl*1.5H ₂ O doing		
計算値:C,	70.94; H, 7.23;	N, 5.91.	
calculated value :C,	70.94 ; H, 7.23;	N, 5.91.	
実験値:C,	71.40; H, 7.31;	N, 6.11.	
experimental value :C,	71.40 ; H, 7.31 ;	N, 6.11.	

【0179】

実施例 3

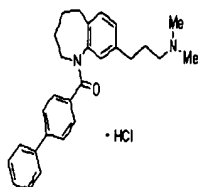
3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン 塩酸塩

【0179】

Working Example 3

3 - [1 - ([1 , 1 ' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) - 2 , 3 , 4 and 5 -tetrahydro -1H-1- benz azepine -8-yl] -N, N- dimethyl -1- propane amine acetate

【化 93】



[Chemical Formula 93]

実施例 2 で得た(E)-3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン(238mg, 0.580mmol) のテトラヒドロフラン溶液にパラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下で 1.5 日間攪拌した。

触媒を濾過した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製した。

得られた油状物に 4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (97.9mg) を mp. 84-86 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ 1.35-1.52 (3H, m), 1.93-2.00 (10H, m), 2.33 (2H, m), 2.79-3.02 (4H, m), 5.04 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.52 (9H, m).

With Working Example 2 it acquired (E) - 3 - [1 - ([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-1-benz azepine -8-yl] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine to tetrahydrofuran solution of (238 mg , 0.580mmol)1.5 day it agitated under hydrogen atmosphere including palladium -carbon (200 mg).

After filtering catalyst , solvent under vacuum was removed.

residue which it acquires was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1).

In oil which it acquires by washing crystal which is formedincluding 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate , with diethyl ether it acquired title compound (97.9 mg) as the colorless powder of mp. 84-86 deg C.

¹H nmr (CDCl₃, free base);de 1.35 - 1.52 (3 H, m), 1.93 - 2.00 (10 H, m), 2.33 (2 H, m), 2.79 - 3.02 (4 H, m),5.04 (1 H, m), 6.49 (1 H, s), 6.89 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.22 - 7.52 (9 H, m).

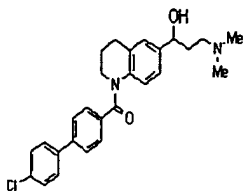
元素分析値	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O·HCl·H ₂ O として			
elemental analysis values	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O·HCl·H ₂ O doing			
計算値:C,	72.01;	H, 7.55;	N,	6.00.
calculated value :C,	72.01 ;	H, 7.55;	N,	6.00 .
実験値:C,	71.88;	H, 7.56;	N,	5.99.
experimental value :C,	71.88 ;	H, 7.56;	N,	5.99 .
実施例4				
Working Example 4				

ル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン

jp11]-1, 2, 3, 4- tetrahydro -6-quinolinyll]-3- hydroxy -N, N-dimethyl -1- propane amine

【化 94】

[Chemical Formula 94]



参考例 6 で得た(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン(0.3 g)のメタノール(30 ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.6 g)を加え、3 時間加熱還流した。

溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)により精製して、表題化合物(0.1 g) を非晶状粉末として得た。

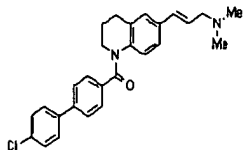
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.04 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.70-6.75 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

【0180】

実施例 5

(E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化 95】



実施例 4 で得た 3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(0.1 g) の酢酸(1 mL)溶液に濃硫酸(4 滴)を加え、50-55 deg C で 3 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、2 規定水酸化ナトリ

It acquired (E) - 1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] - 3 - (dimethylamino) - 2 -propene -1- on in methanol (30 ml) solution of(0.3 g) , 3 hours heating and refluxing it did with Reference Example 6 including sodium borohydride (0.6 g).

After under vacuum removing solvent , it melted residue in thewater -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with water, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) , it acquired title compound (0.1 g) as amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) ;de 1.72 - 1.80 (2 H, m) , 2.00 - 2.12 (2 H, m) , 2.28 (6 H, s) , 2.40 - 2.50 (1 H, m) , 2.60 - 2.70 (1 H, m) , 2.87 (2 H, t, J = 6.7 Hz) , 3.04 (2 H, d, J = 6.6 Hz) , 4.83 (1 H, t, J = 5.9 Hz) , 6.70 - 6.75 (1 H, m) , 6.87 (1 H, d, J = 8.4 Hz) , 7.22 (1 H, s) , 7.37 - 7.52 (8 H, m) .

【0180】

Working Example 5

(E) - 3 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] -N, N- dimethyl -2-propene -1- amine

[Chemical Formula 95]

3 it acquires with Working Example 4 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] - 3 -hydroxy -N, N- dimethyl -1- propane amine to acetic acid (1 ml) solution of(0.1 g) 3 hours it agitated with 50 - 55 deg C including concentrated sulfuric acid (4 drops) .

After making alkalinity after under vacuum removing

ウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)により精製して、ジエチルエーテルから結晶化して表題化合物(75 mg)を mp 162-164 deg C の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.02-2.13 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.04 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.16 (1H, dt, J = 6.4, 15.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, s), 7.37-7.53 (8H, m).

solvent ,including 2 normal sodium hydroxide water solution , it extracted with ethylacetate .

extracted liquid was washed with water, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous magnesium sulfate .

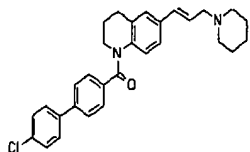
residue which it acquires refining with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), crystallization doing from diethyl ether , it acquired title compound (75 mg) as colorless powder of the mp 162-164 deg C.

¹H nmr (CDCl₃) δ 2.02 - 2.13 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.85 (2 H, t, J = 6.6Hz), 3.04 (2 H, d, J = 6.4 Hz), 3.93 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.16(1 H, dt, J= 6.4, 15.9 Hz), 6.40 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1 H, s), 7.37 - 7.53 (8 H, m).

元素分析値	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O として			
elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O doing			
計算値:C,	75.25;	H, 6.31;	N,	6.50.
calculated value :C,	75.25 ;	H, 6.31 ;	N,	6.50 .
実験値:C,	74.90;	H, 6.52;	N,	6.35.
experimental value :C,	74.90 ;	H, 6.52;	N,	6.35 .
実施例6				
Working Example 6				

6-[(E)-3-ピペリジノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 96】



参考例 11 で得た(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 141-143 deg C の無色結晶として得た。

6 - [(E) - 3 - piperidino - 1 - propenyl] - 1, 2, 3 and 4 - tetrahydroquinoline

[Chemical Formula 96]

By sequential doing operation of being similar to Working Example 4 and the Working Example 5 it acquired with Reference Example 11 (E) - 1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] - making use of 3 -piperidino -2- propene -1- on ,it acquired title compound as colorless crystal of mp 141-143 deg C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.35-2.48 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.08 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.20 (1H, dt, J = 6.7, 15.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, s), 7.38-7.52 (8H, m).

¹H nmr (CDCl₃); δ 1.42 - 1.65 (6 H, m), 2.00 - 2.09 (2 H, m), 2.35 - 2.48 (4 H, m), 2.84 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.08 (2 H, d, J = 6.7 Hz), 3.92 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.20 (1 H, dt, J = 6.7, 15.6 Hz), 6.38 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 6.66 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1 H, s), 7.38 - 7.52 (8 H, m).

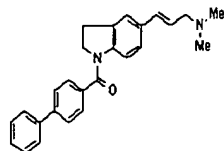
元素分析値	C ₃₀ H ₃₁ CIN ₂ O として		
elemental analysis values	C ₃₀ H ₃₁ CIN ₂ O doing		
計算値:C,	76.50; H, 6.63;	N,	5.95.
calculated value :C,	76.50 ; H, 6.63;	N,	5.95 .
実験値:C,	76.40; H, 6.64;	N,	5.65.
experimental value :C,	76.40 ; H, 6.64;	N,	5.65 .

【0181】

実施例 7

(E)-3-[1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化 97】



参考例 13 で得た(E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 174-176 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.13 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.15 (2H, br), 6.11-6.23 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.06-7.28 (2H, m), 7.36-7.51 (3H, m), 7.61-7.70 (7H, m).

【0181】

Working Example 7

(E) - 3 - [1 - [(1, 1' -biphenyl) - 4 -yl) carbonyl] - 2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine

【Chemical Formula 97】

By doing operation of being similar to Working Example 2 it acquired with Reference Example 13 (E) - 3 - [2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl] making use of -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine , it acquired title compound as colorless crystal of mp 174-176 deg C.

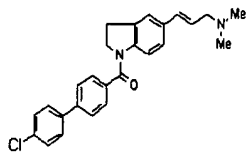
¹H nmr (CDCl₃); δ 2.27 (6 H, s), 3.06 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 3.13 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 4.15 (2 H, br), 6.11 - 6.23 (1 H, m), 6.46 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 7.06 - 7.28 (2 H, m), 7.36 - 7.51 (3 H, m), 7.61 - 7.70 (7 H, m).

元素分析値	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O doing		
計算値:C,	81.64; H, 6.85;	N	7.32.

calculated value :C,	81.64 ; H, 6.85;	N	7.32 .
実験値 :C,	81.31; H, 6.84;	N	7.29.
experimental value :C,	81.31 ; H, 6.84;	N	7.29 .
実施例8			
Working Example 8			

ボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

[boniru] - 2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl]-N, N- dimethyl -2- propene -1- amine



【化 98】

[Chemical Formula 98]

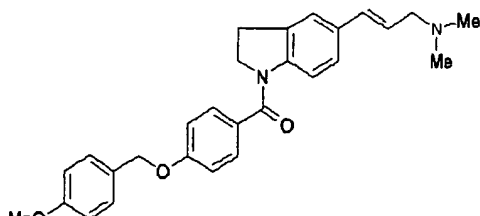
参考例 13 で得た(E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 208-211 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.14 (2H, br), 6.12-6.23 (1H,m), 6.46 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.06-7.28 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.63 (5H, s).

【0182】

実施例 9

(E)-3-[1-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン



【化 99】

¹H nmr (CDCl₃); δ 2.27 (6 H, s), 3.06 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 3.12 (2 H, t, J = 8.2 Hz), 4.14 (2 H, br), 6.12 - 6.23 (1 H, m), 6.46 (1 H, d, J = 15.3 Hz), 7.06 - 7.28 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 7.63 (5 H, s).

【0182】

Working Example 9

(E) - 3 - [1 - [4 - [(4 -methoxy benzyl) oxy] benzoyl] - 2 and 3 -dihydro -1H-indole -5-yl] -N, N- dimethyl -2- propene -1- amine

[Chemical Formula 99]

参考例 13 で得た(E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを

By doing operation of being similar to Working Example 2 it acquired with Reference Example 13 (E) - 3 - [2 and 3

用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 164-166 deg C の無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (6H, s), 3.04-3.12 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 5.04 (2H, s), 6.10-6.21 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₂₈H₃₀N₂O₃ として

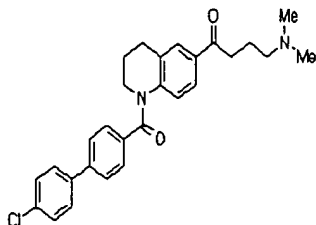
計算値:C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

実験値:C, 75.77; H, 6.86; N, 6.21.

実施例 10

1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン

【化 100】



参考例 14 で得た 1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノンを用いて、参考例 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84-1.96 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.20 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38-7.62 (9H, m), 7.82 (1H, s).

【0183】

実施例 11

(E)-4-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-3-ブテン-1-アミン

【化 101】

-dihydro -1H-indole -5-yl] making use of -N, N- dimethyl -2-propene -1- amine , it acquired title compound as colorless crystal of mp 164-166 deg C.

¹H nmr (CDCl₃); δ 2.27 (6 H, s), 3.04 - 3.12 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.12 (2 H, t, J = 8.2 Hz), 5.04 (2 H, s), 6.10- 6.21 (1 H, m), 6.45 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 6.90 - 7.30 (7 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

elemental analysis values

C₂₈H₃₀N₂O₃ doing

calculated value :C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

experimental value :C, 75.77; H, 6.86; N, 6.21.

Working Example 10

1 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] - 4 - (dimethylamino) - 1 -butanone

[Chemical Formula 100]

By doing operation of being similar to Reference Example 5 1 it acquires with Reference Example 14 - (1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny) - 4 - (dimethylamino) - making use of 1 -butanone , it acquired the title compound as oil .

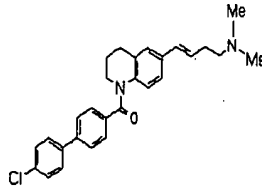
¹H nmr (CDCl₃); δ 1.84 - 1.96 (2 H, m), 2.04 - 2.13 (2 H, m), 2.21 (6 H, s), 2.33 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 2.90 - 3.20 (4 H, m), 3.95 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.85 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 - 7.62 (9 H, m), 7.82 (1 H, s).

【0183】

Working Example 11

(E) - 4 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] -N, N- dimethyl -3-butene -1- amine

[Chemical Formula 101]



実施例 10 で得た 1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp142-144 deg C の無色結晶として得た。

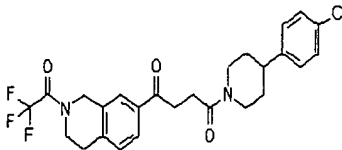
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.01-2.11 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.28-2.43 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.06-6.18 (1H, m), 6.32 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.63 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

[0184]

実施例 12

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン

【化 102】



参考例 15 で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸(1.0 g, 3.04 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン 塩酸塩 (708 mg, 3.05 mmol)とトリエチルアミン (0.85 ml, 6.1 mmol)のジメチルホルムアミド(8 ml)溶液を室温で 20 分攪拌した後、0 deg C に冷却した。

シアノリン酸ジエチル(0.463 ml, 3.05 mmol)を反応混合物に加え、0 deg C で 30 分攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル) で精製して、表題化合物 1.1 g を無色結晶として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.90 (2H,

By sequential doing operation of being similar to Working Example 4 and the Working Example 5 1 it acquires with Working Example 10 - [1 - [(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinoliny] - 4 - (dimethylamino) - making use of 1-butanone , it acquired title compound as colorless crystal of mp142-144 deg C.

^1H nmr (CDCl_3); δ 2.01 - 2.11 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.28 - 2.43 (4 H, m), 2.84 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (2 H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.06 - 6.18 (1 H, m), 6.32 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.63 (1 H, brd, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1 H, s), 7.37 - 7.52 (8 H, m).

[0184]

Working Example 12

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [2 - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-isoquinolinyl] - 1 -butanone

[Chemical Formula 102]

4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 15 [2 - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 --tetrahydro -7-isoquinolinyl] butanoic acid (1.0 g, 3.04 mmol), 4 -chlorophenyl piperidine acetate (708 mg , 3.05 mmol)with dimethylformamide (8 ml) solution of triethylamine (0.85 ml , 6.1 mmol) with room temperature 20 minutesafter agitating, was cooled in 0 deg C.

diethyl cyanophosphate (0.463 ml , 3.05 mmol) in addition to reaction mixture , 30 minutes after agitating, youpoured to water with 0 deg C, extracted with ethylacetate .

You washed extracted liquid with saturated saline , dried with anhydrous magnesium sulfate .

After vacuum distillation , refining solvent with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired the title compound 1.1 g as colorless crystal .

^1H -nmr (CDCl_3); δ : 1.57 (2 H,

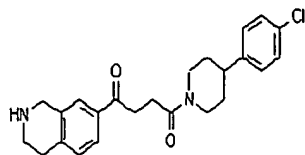
m), 2.68 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.81 (2H, m), 7.31-7.12 (5H, m), 7.93-7.79 (2H, m).

融点: 142 deg C (dec.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 13

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ブタン

【化 103】



実施例 12 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタン (1.1 g, 2.17 mmol) と炭酸カリウム (900 mg, 6.5 mmol) の水 (10 ml)-メタノール (40 ml) 混合溶液を、室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下除去して、表題化合物 810 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.91-2.61 (6H, m), 3.19 (2H, m), 3.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.75 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.28-7.12 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 121-122 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0185】

実施例 14

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタン

【化 104】

m), 1.90 (2 H, m), 2.68 (2 H, m), 2.85 (2 H, m), 3.00 (2 H, m), 3.13 (1 H, m), 3.33 (2 H, m), 3.88 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.74 (1 H, m), 4.81 (2 H, m), 7.31 - 7.12 (5 H, m), 7.93 - 7.79 (2 H, m).

melting point : 142 deg C (dec) (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 13

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (1, 2, 3 and 4 --tetrahydro -7-isoquinoliny) - 1 -butanone

[Chemical Formula 103]

4 it acquires with Working Example 12 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [2 - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-isoquinoliny] - 1 -butanone (1.1 g, 2.17 mmol) with the water of potassium carbonate (900 mg , 6.5 mmol) (10 ml) -methanol (40 ml) mixed solution , with room temperature 2 hours after agitating , was extracted with ethylacetate .

You washed extracted liquid with saturated saline , dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum removing solvent , it acquired title compound 810 mg as the colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.60 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.91 - 2.61 (6 H, m), 3.19 (2 H, m), 3.33 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 4.10 (2 H, s), 4.14 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 4.75 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.28 - 7.12 (5 H, m), 7.70 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J = 8.1 Hz).

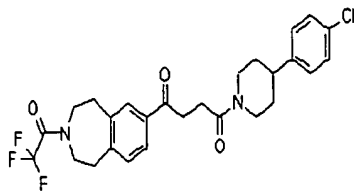
melting point : 121-122 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0185]

Working Example 14

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -butanone

[Chemical Formula 104]



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-2.00 (4H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.4Hz), 3.64-3.84 (4H, m), 4.04-4.21 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.34 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.45 - 2.00 (4 H, m), 2.55 - 2.90 (4 H, m), 2.97 - 3.28 (5 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.64 - 3.84 (4 H, m), 4.04 - 4.21 (1 H, m), 4.68 - 4.84 (1 H, m), 7.14 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.20 - 7.34 (3 H, m), 7.80 - 7.90 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₇ H ₂₈ ClF ₃ N ₂ O ₃ として	
elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₈ ClF ₃ N ₂ O ₃ <SB>3</SB> doing	
計算値:C,	62.25; H, 5.42; N,	5.38.
calculated value :C,	62.25 ; H, 5.42; N,	5.38 .
実験値:C,	62.23; H, 5.44; N,	5.29.
experimental value :C,	62.23 ; H, 5.44; N,	5.29 .

ジイソプロピルエーテル)

diisopropyl ether)

実施例 15

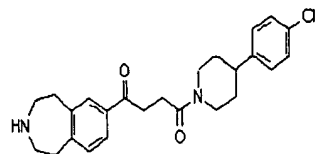
Working Example 15

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

【化 105】

[Chemical Formula 105]



実施例 14 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 13 4 it acquires with Working Example 14 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47-2.00 (4H, m), 2.57-2.88 (5H, m), 2.98 (8H, br), 3.07-3.27 (1H, m), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.21 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 7.10-7.34 (5H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.47 - 2.00 (4 H, m), 2.57 - 2.88 (5 H, m), 2.98 (8 H, br), 3.07 - 3.27 (1 H, m), 3.50 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.05 - 4.21 (1 H, m), 4.72 - 4.84 (1 H, m), 7.10 - 7.34 (5 H, m), 7.74 - 7.83 (2 H, m).

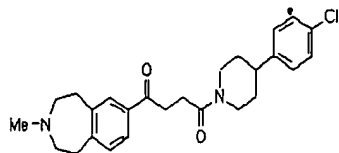
元素分析値	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ として			
elemental analysis values	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ doing			
計算値:C,	70.66; H, 6.88; N, 6.59.			
calculated value :C,	70.66 ; H, 6.88; N, 6.59.			
実験値:C,	70.22; H, 7.13; N, 6.51.			
experimental value :C,	70.22 ; H, 7.13; N, 6.51.			
融点: 148	149 °C (結晶化溶媒: エタ		ル	
melting point : 148	crystallization solvent : etha 149 *		jp11	

[0186]

実施例 16

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン

[化 106]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン (0.3g, 0.70mmol)、ホルムアルデヒド (0.086ml, 1.06 mmol) およびギ酸 (0.9ml)の混合物を 100 deg Cで4時間加熱した後、水に注ぎ、8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下留去した後、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=10:1) で精製して、表題化合物 0.15g を無色粉末として得た。

[0186]

Working Example 16

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (3 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

[Chemical Formula 106]

4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone (0.3 g, 0.70mmol), the formaldehyde (0.086 ml, 1.06 mmol) and 4 hours after heating with 100 deg C, you poured the mixture of formic acid (0.9 ml) to water you made alkalinity including 8 rule sodium hydroxide water solution, extracted with ethylacetate.

extracted liquid water, with saturated saline after washing, was dried next with anhydrous magnesium sulfate.

After under vacuum removing solvent, refining with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate -methanol =10:1), it acquired title compound 0.1 5g as colorless powder.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-2.00 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.47-2.88 (8H, m), 2.95-3.06 (4H, m), 3.08-3.28 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.07-4.21 (1H, m), 4.71-4.86 (1H, m), 7.08-7.34 (5H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.47 - 2.00 (4 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.47 - 2.88 (8 H, m), 2.95 - 3.06 (4 H, m), 3.08 - 3.28 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.8Hz), 4.07 - 4.21 (1 H, m), 4.71 - 4.86 (1 H, m), 7.08 - 7.34 (5 H, m), 7.75 - 7.85 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ として	
elemental analysis values	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ doing	
計算値:C,	71.14; H, 7.12; N,	6.38.
calculated value :C,	71.14 ; H, 7.12; N,	6.38 .
実験値:C,	70.92; H, 7.35; N,	6.41.
experimental value :C,	70.92 ; H, 7.35; N,	6.41 .

ルエーテル)

jp11 ether)

実施例 17

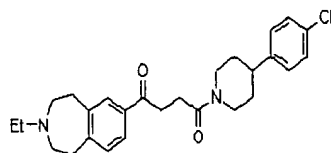
Working Example 17

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -ethyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanone

【化 107】

[Chemical Formula 107]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン (200 mg, 0.47mmol), ヨードエタン (0.0376 ml, 0.47 mmol) と炭酸カリウム (138 mg, 1.0mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を、室温で 12 時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone (200 mg , 0.47mmol), the iodo ethane (0.0376 ml , 0.47 mmol) with after 12 hours agitating with room temperature , you poured the acetonitrile (5 ml) solution of potassium carbonate (138 mg , 1.0mmol), to water, extracted with the ethylacetate .

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

You washed extracted liquid with saturated saline , dried with anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を減圧下留去し、アルミナシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製して、表題化合物 101 mg を無色粉末として得た。

Under vacuum it removed solvent , refined with alumina silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), itacquired title compound 101 mg as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.62 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.72-2.52 (8H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.10 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.62 (2 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.72 - 2.52 (8 H, m), 2.79 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1

H_z), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

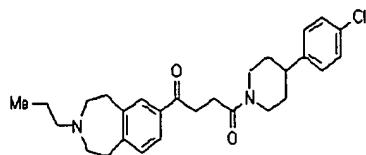
融点: 156-157 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0187】

実施例 18

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-プロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化 108】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

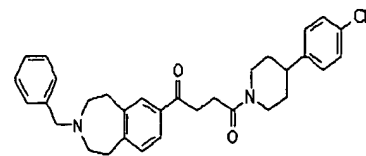
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.72-2.66 (6H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 151-152 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 19

1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化 109】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H,

H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 156-157 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

【0187】

Working Example 18

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (3 -propyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

[Chemical Formula 108]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.62 (4 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.45 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 2.72 - 2.66 (6 H, m), 2.79(2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79(2 H, m).

melting point : 151-152 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 19

1 - (3 -benzyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 109]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.64 (2 H,

m), 2.72-2.65 (6H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.64 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

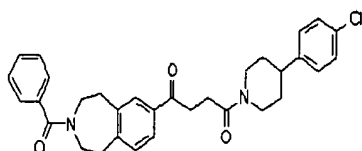
融点: 133-134 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0188】

実施例 20

1-(3-ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタン

【化 110】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

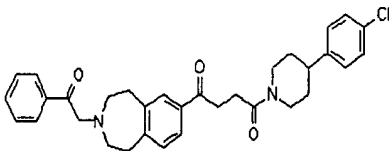
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.17-2.59 (9H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 158-160 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 21

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタン

【化 111】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化

m), 1.89 (2H, m), 2.72 - 2.65 (6H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4H, m), 3.23(1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.64 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

melting point : 133-134 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0188]

Working Example 20

1 - (3 - benzoyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 110]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.17 - 2.59 (9H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.53 (2H, m), 3.87(2H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

melting point : 158-160 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 21

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (2 -oxo -2- phenylethyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -butanone

[Chemical Formula 111]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired

化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.86-2.58 (8H, m), 3.03 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.55-7.43 (3H, m), 7.79 (2H, m), 8.05 (2H, m).

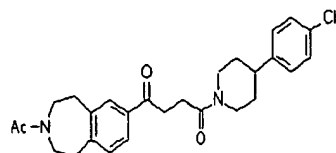
融点: 108-109 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

[0189]

実施例 22

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタンオン

[化 112]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

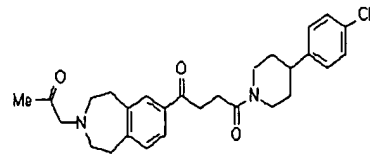
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.58 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.11 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.76-3.58 (4H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 12 Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 110-112 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 23

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンオン

[化 113]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペ

title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.86 - 2.58 (8 H, m), 3.03 (4 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.55 - 7.43 (3 H, m), 7.79 (2 H, m), 8.05 (2 H, m).

melting point : 108-109 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0189]

Working Example 2 2

1 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1 -butanone

[Chemical Formula 112]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.66 (3 H, s), 2.58 (4 H, m), 2.87 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.11 (4 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.76 - 3.58 (4 H, m), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.81 (2 H, m).

melting point : 110 -112 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 3

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1 - [3 - (2 -oxo propyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -butanone

[Chemical Formula 113]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4

リジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.67 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.78-3.32 (4H, m), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 12 Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

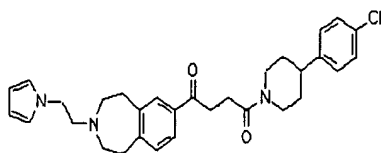
融点: 119-120 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0190】

実施例 24

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化 114】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.95-2.59 (14H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.18-4.00 (3H, m), 4.75 (1H, m), 6.15 (2H, m), 6.70 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 96-97 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 25

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(2-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化 115】

it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.67 (4 H, m), 2.87 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (4 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.78 - 3.32 (4 H, m), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.81 (2 H, m).

melting point : 119-120 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

【0190】

Working Example 2 4

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - [2 - (1 H-pyrrole -1- yl) ethyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl] - 1 -butanone

【Chemical Formula 114】

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

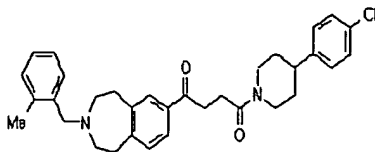
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.95 - 2.59 (14 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.18- 4.00 (3 H, m), 4.75 (1 H, m), 6.15 (2 H, m), 6.70 (2 H, m), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.81 (2 H, m).

melting point : 96-97 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 5

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - [3 - (2 -methylbenzyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 4 -oxo -1- butanone

【Chemical Formula 115】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

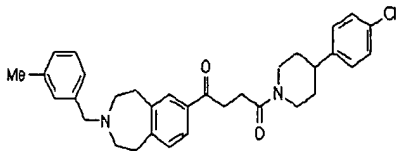
融点: 108-109 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

[0191]

実施例 26

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(3-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタンオン

[化 116]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 127-128 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 27

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-1-[3-(4-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.72 - 2.65 (6 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (9 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 108-109 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0191]

Working Example 2 6

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - [3 - (3 -methylbenzyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 116]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.64 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.72 - 2.65 (6 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.35 - 7.11 (9 H, m), 7.79 (2 H, m).

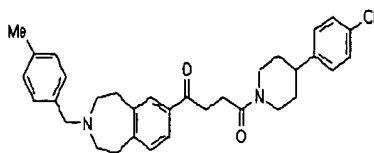
melting point : 127-128 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 7

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - [3 - (4 -methylbenzyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz

-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソブタン-1-オン

【化 117】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (6H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

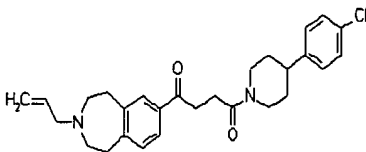
融点: 137-138 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0192】

実施例 28

1-(3-アリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

【化 118】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.65 (7H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.23-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 136-137 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 29

azepine -7-yl] - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 117]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.63 (2 H, m), 1.88 (2 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.64 (6 H, m), 2.78 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2 H, s), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (9 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 137-138 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0192]

Working Example 2 8

1 - (3 -allyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 118]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3-benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

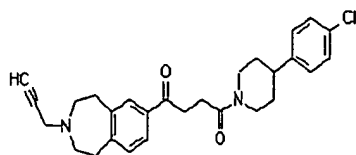
¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.63 (2 H, m), 1.88 (2 H, m), 2.65 (7 H, m), 2.78 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (4 H, m), 3.23 (2 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 5.23 - 5.15 (2 H, m), 5.90 (1 H, m), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 136-137 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 9

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2-プロピニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン

【化 119】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.21 (1H, s), 3.43-2.58 (15H, m), 4.13 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.07 (1H, m), 5.84 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

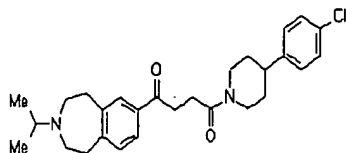
融点: 132-134 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0193】

実施例 30

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化 120】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.64 (7H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 139-140 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 31

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- (2 -propinyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on

[Chemical Formula 119]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.63 (2 H, m), 1.88 (2 H, m), 2.21 (1 H, s), 3.43 - 2.58 (15 H, m), 4.13 (2 H, m), 4.76(1 H, m), 5.07 (1 H, m), 5.84 (1 H, m), 7.31 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 132-134 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0193]

Working Example 30

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 120]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

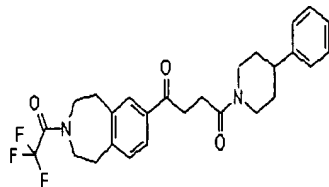
¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.00 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (4 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.64 (7 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 139-140 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 31

4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンオン

【化 121】



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48-1.78 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 2.98-3.10 (4H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=6.5Hz), 3.67-3.83 (4H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉F₃N₂O₃として

elemental analysis values

C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ doing

計算値:C, 66.65; H, 6.01; N, 5.76.

calculated value :C, 66.65; H, 6.01; N, 5.76.

実験値:C, 66.45; H, 6.09; N, 5.56.

experimental value :C, 66.45; H, 6.09; N, 5.56.

融点: 132-133 deg C (結晶化溶媒: イソプロパノール)

melting point : 132-133 deg C (crystallization solvent : isopropanol)

【0194】

【0194】

実施例 32

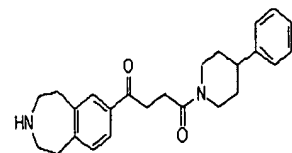
Working Example 32

4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン

4-oxo-4-(phenyl-1-piperidinyl)-1-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-1-butanone

【化 122】

[Chemical Formula 122]



実施例 31 で得た 4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンオンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 13 4-oxo-4-(phenyl-1-piperidinyl)-1-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]-1-butanone, itacquired title compound as colorless powder.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-2.00 (5H, m), 2.60-2.87 (4H, m), 2.97 (8H, br), 3.12-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.7Hz), 4.08-4.20 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.77-7.82 (2H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.54 - 2.00 (5 H, m), 2.60 - 2.87 (4 H, m), 2.97 (8 H, br), 3.12 - 3.24 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.7Hz), 4.08 - 4.20 (1 H, m), 4.73 - 4.83 (1 H, m), 7.16 - 7.37 (6 H, m), 7.77 - 7.82 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂ として		
elemental analysis values	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂ doing		
計算値:C,	76.89; H, 7.74;	N,	7.17.
calculated value :C,	76.89 ; H, 7.74;	N,	7.17 .
実験値:C,	76.44; H, 7.68;	N,	7.02.
experimental value :C,	76.44 ; H, 7.68;	N,	7.02 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 33

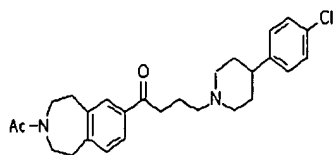
Working Example 33

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン]-1-ブタン

1 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 -butanone

【化 123】

[Chemical Formula 123]



1) 3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(2 g, 10.5 mmol)と4-クロロブチリルクロリド (1.56 g, 11 mmol) のニトロエタン(5 ml)混合液に、室温で塩化アルミニウム(2.9 g, 21.7 mmol)を少量ずつ加え、室温で 2 時間撹拌した。

1) 3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine (2 g, 10.5 mmol) with 4 -chloro butyryl chloride at a time trace it added aluminum chloride (2.9 g, 21.7 mmol) to nitroethane (5 ml) mixed solution of (1.56 g, 11 mmol), with room temperature , 2 hours agitated with room temperature .

反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

You poured reaction mixture to ice water , extracted with ethylacetate , washed with saturated saline , dried with anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を減圧留去して、1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタン (2.9g)を得た。

vacuum distillation doing solvent , 1 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -chloro -1-butanone it acquired (2.9 g) .

2) 上記 1)で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタン (0.75 g, 2.55 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン (5.1 g, 5.1 mmol)とよう化カリウム (0.05 g)のトルエン混合物 (15ml)を16時間加熱還流した。

2) Description above 1) So 1 it acquires - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -chloro -1-butanone (0.75 g, 2.55 mmol) , 4-chlorophenyl piperidine (5.1 g, 5.1 mmol) with toluene mixture (15 ml) of potassium iodide (0.05 g) was done 16 hour heating and refluxing .

反応液を水に注ぎ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 1 : 1) で精製し、表題化合物 0.6 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-2.25 (11H, m), 2.37-2.56 (3H, m), 2.90-3.12 (8H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 7.07-7.31 (5H, m), 7.72-7.82 (2H, m).

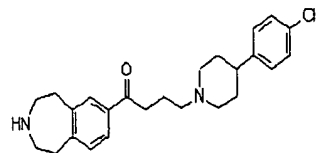
融点: 131-132 deg C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

[0195]

実施例 34

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

[化 124]



実施例 33 で得られた 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノンを用いて、参考例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 1.53-2.13 (9H, m), 2.35-2.55 (3H, m), 2.90-3.10 (12H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.68-7.80 (2H, m).

You poured reaction mixture to water, after making alkalinity with 1 normal sodium hydroxide water solution, you extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous magnesium sulfate.

vacuum distillation it did solvent, refined with silica gel column chromatography (developing solvent; ethylacetate : methanol = 1 : 1), it acquired the title compound 0.6 g as colorless powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.54 - 2.25 (11 H, m), 2.37 - 2.56 (3 H, m), 2.90 - 3.12 (8 H, m), 3.53 - 3.64 (2 H, m), 3.66 - 3.79 (2 H, m), 7.07 - 7.31 (5 H, m), 7.72 - 7.82 (2 H, m).

melting point : 131-132 deg C (crystallization solvent : isopropanol -diisopropyl ether)

[0195]

Working Example 34

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

[Chemical Formula 124]

By doing operation of being similar to Reference Example 10 1 it acquires with Working Example 33 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - making use of 1 -butanone, it acquired the title compound as colorless powder.

¹H-nmr (CDCl₃, free base); δ: 1.53 - 2.13 (9 H, m), 2.35 - 2.55 (3 H, m), 2.90 - 3.10 (12 H, m), 7.07 - 7.30 (5 H, m), 7.68 - 7.80 (2 H, m).

元素分析値	C ₂₅ H ₃₁ ClN ₂ O · 2HCl	として
elemental analysis values	C ₂₅ H ₃₁ ClN ₂ O · 2HCl	With doing
計算値: C,	62.05; H, 6.87; N,	5.79.
calculated value :C,	62.05 ; H, 6.87; N,	5.79 .
実験値: C,	61.93; H, 6.78; N,	5.48.

experimental value :C,	61.93 ; H, 6.78; N,	5.48 .
------------------------	---------------------	--------

ノール-ジイソプロピルエーテル)

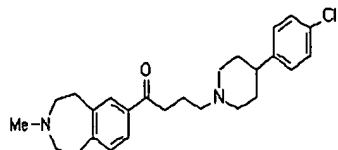
knoll -diisopropyl ether)

実施例 35

Working Example 35

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone



【化 125】

[Chemical Formula 125]

実施例 34 で得られた 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをういて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquires with Working Example 34 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 1.62-2.20 (8H, m), 2.36-2.67 (10H, m), 2.93-3.15 (8H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

¹H-nmr (CDCl₃, free base) δ: 1.62 - 2.20 (8 H, m), 2.36 - 2.67 (10 H, m), 2.93 - 3.15 (8 H, m), 7.07 - 7.30 (5 H, m), 7.70 - 7.80 (2 H, m).

元素分析値 C₂₆H₃₃ClN₂O・2HCl・0.5H₂O として

elemental analysis values
C₂₆H₃₃ClN₂O・2HCl・0.5H₂O doing

計算値:C, 61.60; H, 7.16; N, 5.53.

calculated value :C, 61.60; H, 7.16; N, 5.53.

実験値:C, 61.73; H, 7.32; N, 5.48.

experimental value :C, 61.73; H, 7.32; N, 5.48.

融点: 248-252 deg C (dec.) (結晶化溶媒: イソプロパノール)

melting point : 248-252 deg C (dec) (crystallization solvent : isopropanol)

【0196】

[0196]

実施例 36

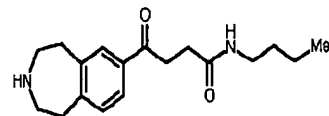
Working Example 36

N-ブチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

N- butyl -4- oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 126】

[Chemical Formula 126]



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸 (30.2 mg, 0.088 mmol)、n-ブ

4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 16 [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid (30.2 mg , 0.088 mmol), n-

チルアミン (5.9 mg, 0.08 mol)、カルボジイミド樹脂 (136 mg, 0.12 mmol, 0.88mmol/g) をジクロロメタン (1 ml) 中、室温で 12 時間攪拌した。

反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮後、反応混合物にメタノール (500 μ l) と炭酸カリウム (331 mg, 2.4 mmol) の水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。

溶媒を留去後、分取液体クロマトグラフィー (展開溶媒: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水 / 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル = 90/10~10/90) で精製して、表題化合物 10.2 mg を無色粉末として得た。

butylamine (5.9 mg, 0.08 mol), carbodiimide resin (136 mg, 0.12 mmol, 0.88mmol/g) in dichloromethane (1 ml), 12 hours was agitated with the room temperature.

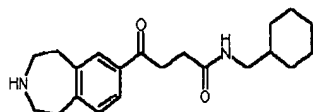
reaction mixture was filtered, filtrate after concentrating, to reaction mixture 12 hours was agitated with room temperature methanol (500 μ l) with including the aqueous solution (0.5 ml) of potassium carbonate (331 mg, 2.4 mmol).

After removing, refining solvent with fraction collection liquid chromatography (developing solvent: 0.1 % trifluoroacetic acid content water / 0.1% trifluoroacetic acid content acetonitrile = 90/10~10/90), it acquired the title compound 10.2 mg as colorless powder.

MS(ESI)(M+1):	303
MS (ESI) (M+1):	303
実施例37	
Working Example 37	

ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

[rahidoro] - 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate



【化 127】

[Chemical Formula 127]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 343

MS (ESI) (M+1): 343

【0197】

実施例 38

N-シクロプロピル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

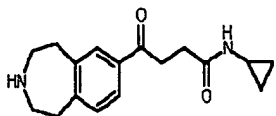
【化 128】

[0197]

Working Example 38

N- cyclopropyl -4- oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

[Chemical Formula 128]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 287

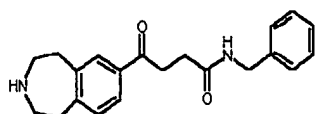
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 287

実施例39

Working Example 39

ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ
酢酸塩

benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 129】

[Chemical Formula 129]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 337

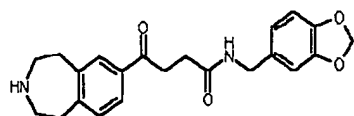
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 337

実施例40

Working Example 40

-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ
ル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

-(2,3,4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate



【化 130】

[Chemical Formula 130]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 381

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 381

実施例41

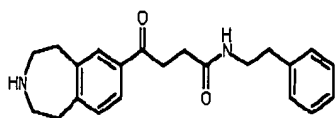
Working Example 41

1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 131】

[Chemical Formula 131]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 351

MS (ESI) (M+1): 351

【0198】

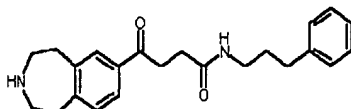
[0198]

実施例 42

Working Example 42

4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

4 -oxo -N- (3 -phenyl propyl) - 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 132】

[Chemical Formula 132]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 365

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 365

実施例43

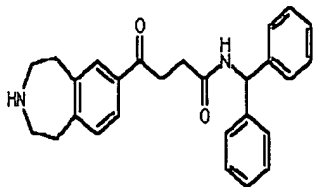
Working Example 43

1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 133】

[Chemical Formula 133]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 413

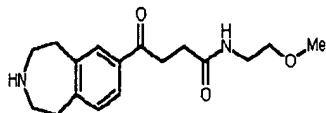
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 413

実施例44

Working Example 44

ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド ト
リフルオロ酢酸塩

draw 1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 134】

[Chemical Formula 134]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 305

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 305

実施例45

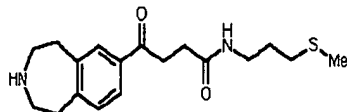
Working Example 45

トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンア
ミド トリフルオロ酢酸塩

[torahidoro] - 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 135】

[Chemical Formula 135]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 335

MS (ESI) (M+1): 335

【0199】

[0199]

実施例 46

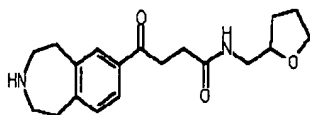
Working Example 46

4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

4-oxo-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)-N-(tetrahydrofuran-2-yl methyl) butane amide trifluoroacetate

【化 136】

[Chemical Formula 136]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 331

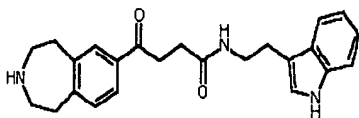
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 331

実施例 47

Working Example 47

3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 137】

[Chemical Formula 137]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 390

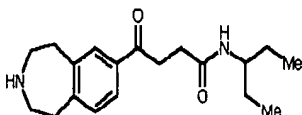
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 390

実施例 48

Working Example 48

ドロー-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

draw 1H-3-benzazepine-7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 138】

[Chemical Formula 138]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 317

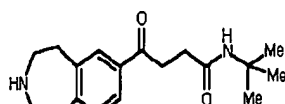
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 317

実施例49

Working Example 49

H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 139】

[Chemical Formula 139]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 303

MS (ESI) (M+1): 303

【0200】

[0200]

実施例 50

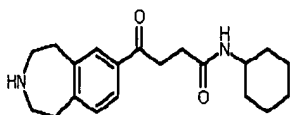
Working Example 50

N-(シクロヘキシル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

N- (cyclohexyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 140】

[Chemical Formula 140]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 329

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 329

実施例51

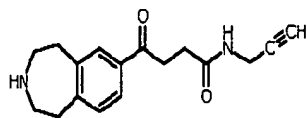
Working Example 51

-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 141】

[Chemical Formula 141]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 285

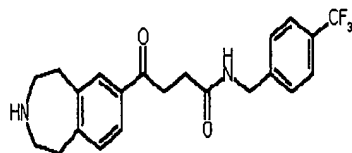
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1) : 285

実施例52

Working Example 52

ン-7-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ブ
タンアミド トリフルオロ酢酸塩

[n] - 7 -yl) -N- [4 - (trifluoromethyl) benzyl] butane amide
trifluoroacetate



【化 142】

[Chemical Formula 142]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 405

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1) : 405

実施例53

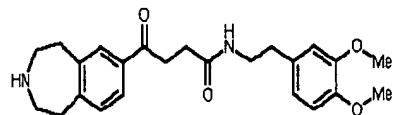
Working Example 53

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ
ル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate

【化 143】

[Chemical Formula 143]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 411

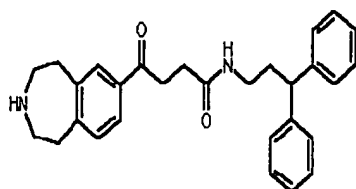
MS (ESI) (M+1): 411

【0201】

実施例 54

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

【化 144】



【0201】

Working Example 54

N- (3 and 3 -biphenyl propyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

[Chemical Formula 144]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 441

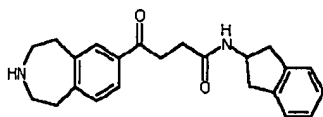
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 441

実施例55

Working Example 55

3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)
ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate



【化 145】

[Chemical Formula 145]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 363

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 363

実施例56

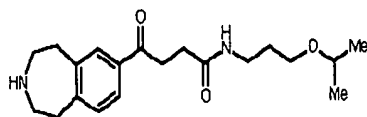
Working Example 56

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 146】

[Chemical Formula 146]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 347

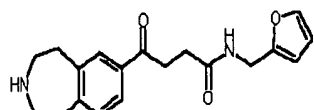
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 347

実施例57

Working Example 57

ロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリ
フルオロ酢酸塩

row 1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 147】

[Chemical Formula 147]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 327

MS (ESI) (M+1): 327

【0202】

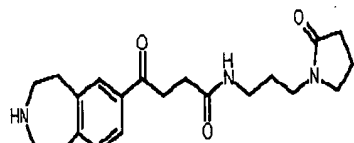
【0202】

実施例 58

Working Example 58

4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロ
ピル]-4(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピ
ン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

4 -oxo -N- [3 - (2 -oxo pyrrolidine -1- yl) propyl] - 4 - (2, 3,
4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

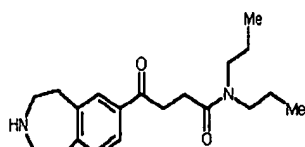


【化 148】

[Chemical Formula 148]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 372

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 372			
実施例59			
Working Example 59			
-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフル オロ酢酸塩			
- 3 -benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate			



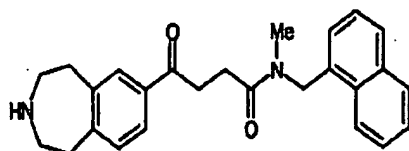
【化 149】

[Chemical Formula 149]

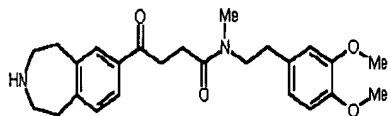
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 331			
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 331			
実施例60			
Working Example 60			
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン アミド トリフルオロ酢酸塩			
tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate			

【化 150】

[Chemical Formula 150]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 401			
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 401			
実施例61			
Working Example 61			
キソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピ ン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩			
[kiso] - 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate			
【化 151】			
[Chemical Formula 151]			



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 425

MS (ESI) (M+1): 425

【0203】

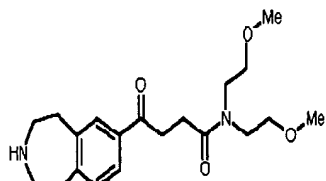
実施例 62

N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

【0203】

Working Example 62

N, N- screw (2-methoxyethyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate



【化 152】

[Chemical Formula 152]

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example
36.

MS(ESI)(M+1): 363

MS (ESI) (M+1): 363

実施例 63

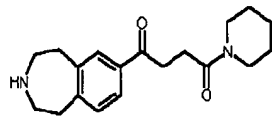
Working Example 63

4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-1-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン
トリフルオロ酢酸塩

4 -oxo -4- piperidine -1- yl -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro
-1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

【化 153】

[Chemical Formula 153]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 315

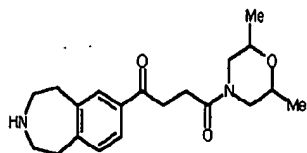
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 315

実施例64

Working Example 64

4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブ
タン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on
trifluoroacetate



【化 154】

[Chemical Formula 154]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 345

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 345

実施例65

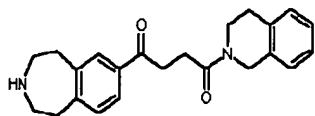
Working Example 65

-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ
ル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
-1- on trifluoroacetate

【化 155】

[Chemical Formula 155]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 363

MS (ESI) (M+1): 363

【0204】

[0204]

実施例 66

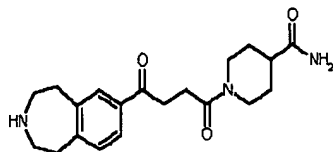
Working Example 66

1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ
アゼピン-7-イル)ブタノイル]ピペリジン-4-カルボ
キシアミド トリフルオロ酢酸塩

1 - [4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine
-7-yl) butanoyl] piperidine -4- carboxy amide
trifluoroacetate

【化 156】

[Chemical Formula 156]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 358

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 358

実施例67

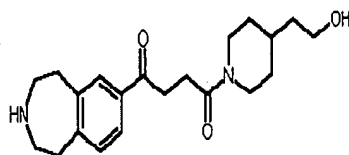
Working Example 67

ソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

saw 1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
butane -1- on trifluoroacetate

【化 157】

[Chemical Formula 157]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 359

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 359

実施例68

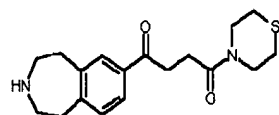
Working Example 68

ン-7-イル)-4-チオモルフォリン-4-イルブタン-1-オ
ン トリフルオロ酢酸塩

[n] - 7 -yl) -4- thiomorpholine -4- yl butane -1- on
trifluoroacetate

【化 158】

[Chemical Formula 158]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 333

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 333

実施例69

Working Example 69

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタ

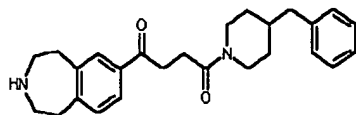
5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on

ン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

trifluoroacetate

【化 159】

[Chemical Formula 159]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 405

MS (ESI) (M+1): 405

【0205】

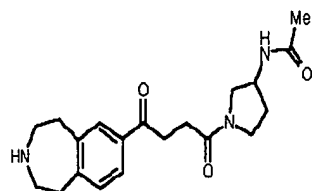
[0205]

実施例 70

Working Example 70

N-[1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン
ズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピロリジン-3-イル]
アセタミド トリフルオロ酢酸塩

N- [1 - [4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz
azepine -7-yl) butanoyl] pyrrolidine -3- yl] acetamide
trifluoroacetate



【化 160】

[Chemical Formula 160]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 358

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 358

実施例71

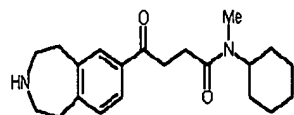
Working Example 71

ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

[rahidoro] - 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

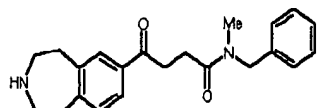
【化 161】

[Chemical Formula 161]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 343

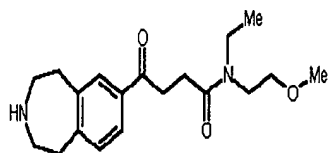
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1) : 343			
実施例72			
Working Example 72			
ロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩		row 1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate	



【化 162】

[Chemical Formula 162]

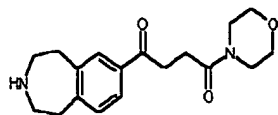
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 351			
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1) : 351			
実施例73			
Working Example 73			
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩		tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate	
【化 163】		[Chemical Formula 163]	



実施例36と同様にして表題化合物を得た。			
title compound was acquired to similar to Working Example 36.			
MS(ESI)(M+1): 333			
MS (ESI) (M+1) : 333			
【0206】	[0206]		
実施例 74	Working Example 74		
4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩		4 -morpholine -4- yl -4- oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate	

【化 164】

[Chemical Formula 164]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 317

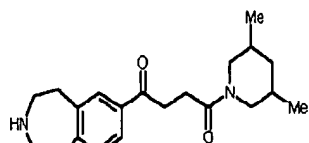
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 317

実施例75

Working Example 75

4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate



【化 165】

[Chemical Formula 165]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 343

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 343

実施例76

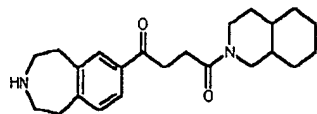
Working Example 76

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

【化 166】

[Chemical Formula 166]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

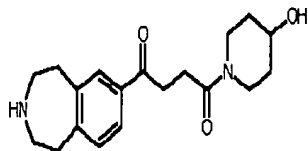
MS(ESI)(M+1): 369

MS (ESI) (M+1): 369

実施例 77

4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 167】



Working Example 77

4 - (4 -hydroxy piperidine -1- yl) - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 167]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 331

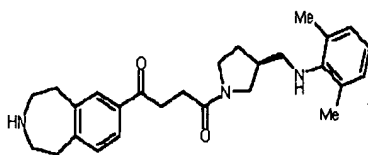
MS (APCI) (M+1): 331

【0207】

実施例 78

4-((2S)-2-[[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 168】



【0207】

Working Example 78

4 - (2 S) - 2 - [[(2 and 6 -dimethylphenyl) amino] methyl] pyrrolidine -1- yl) -4- oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 168]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 434

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 434

実施例79

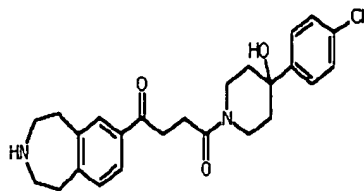
Working Example 79

イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 169】

yl]-4- oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 169]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 441

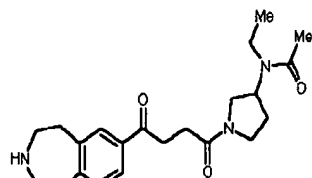
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 441

実施例80

Working Example 80

-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタノイル]ピロリジン
-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 3 -benz azepine -7-yl) butanoyl]pyrrolidine -3-
yl]acetamide trifluoroacetate



【化 170】

[Chemical Formula 170]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 386

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 386

実施例81

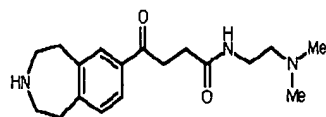
Working Example 81

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 171】

[Chemical Formula 171]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

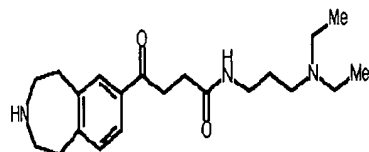
MS(APCI)(M+1): 318

MS (APCI) (M+1): 318

【0208】

実施例 82

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-オキソ
-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-
イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



【化 172】

[0208]

Working Example 82

N-[3-(dimethylamino)propyl]-4-oxo-4-(2,3,4 and 5
-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide
trifluoroacetate

[Chemical Formula 172]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 360

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 360

実施例83

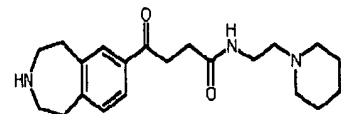
Working Example 83

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide
trifluoroacetate

【化 173】

[Chemical Formula 173]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 358

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 358

実施例84

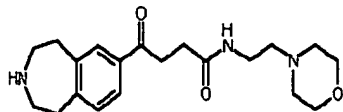
Working Example 84

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタ
ンアミド トリフルオロ酢酸塩

5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide
trifluoroacetate

【化 174】

[Chemical Formula 174]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 360

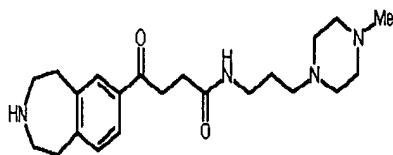
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 360

実施例85

Working Example 85

-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
butane amide trifluoroacetate



【化 175】

[Chemical Formula 175]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 387

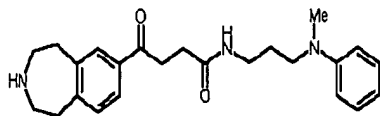
MS (APCI) (M+1): 387

【0209】

実施例 86

N-[3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル]-4-オキソ
-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-
イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 176】



【0209】

Working Example 86

N- [3 - [methyl (phenyl) amino] propyl] - 4 -oxo -4- (2, 3, 4
and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

[Chemical Formula 176]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 394

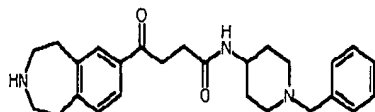
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 394

実施例87

Working Example 87

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 177】

[Chemical Formula 177]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 420

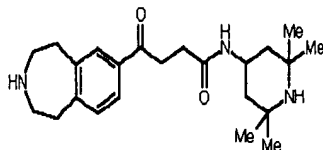
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1) : 420

実施例88

Working Example 88

ン-7-イル)-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

[n] - 7 -yl) -N- (2, 2, 6 and 6 -tetramethyl piperidine -4- yl) butane amide trifluoroacetate



【化 178】

[Chemical Formula 178]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 386

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1) : 386

実施例89

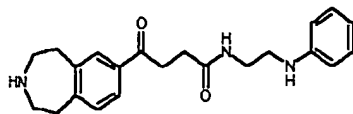
Working Example 89

ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

draw 1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 179】

[Chemical Formula 179]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 366

MS (APCI) (M+1): 366

【0210】

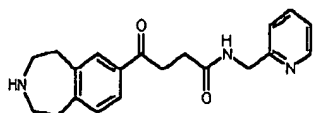
実施例 90

4-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-(2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

[0210]

Working Example 90

4 -oxo -N- (pyridine -2*yl methyl) - 4 - (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate



【化 180】

[Chemical Formula 180]

実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example
36.

MS(APCI)(M+1): 338

MS (APCI) (M+1): 338

実施例 91

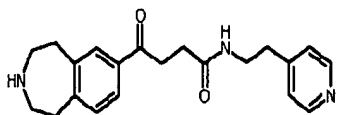
Working Example 91

4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

4 -oxo -N- (pyridine -4*yl methyl) - 4 - (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 181】

[Chemical Formula 181]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 352

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 352

実施例92

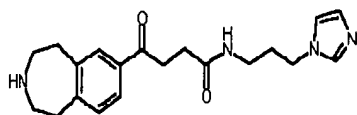
Working Example 92

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 182】

[Chemical Formula 182]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 355

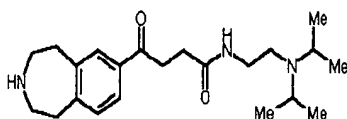
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 355

実施例93

Working Example 93

3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 183】

[Chemical Formula 183]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 374

MS (APCI) (M+1): 374

【0211】

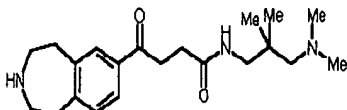
[0211]

実施例 94

Working Example 94

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

N- [3 - (dimethylamino) - 2 and 2 -dimethyl propyl] - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 184】

[Chemical Formula 184]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 360

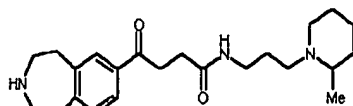
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1) : 360

実施例95

Working Example 95

-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
butane amide trifluoroacetate



【化 185】

[Chemical Formula 185]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 386

MS (APCI) (M+1) : 386

実施例 96

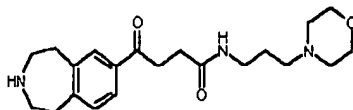
N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-4-オキソ
-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 186】

Working Example 96

N- (3 -morpholine -4- yl propyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

[Chemical Formula 186]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 374

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1) : 374

実施例97

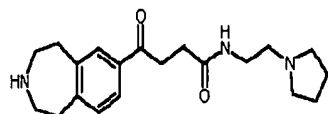
Working Example 97

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 187】

[Chemical Formula 187]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 344

MS (APCI) (M+1): 344

【0212】

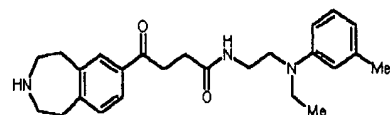
実施例 98

N-[2-[エチル(2-メチルフェニル)アミノ]エチル]-4-
オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ
ピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【0212】

Working Example 98

N- [2 - [ethyl (2 -methylphenyl) amino] ethyl] - 4 -oxo -4-
(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate



【化 188】

[Chemical Formula 188]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 408

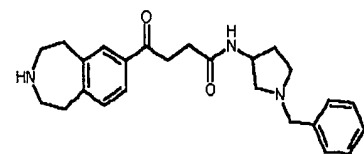
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 408

実施例99

Working Example 99

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタ
ンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

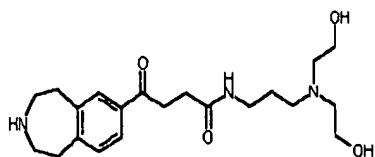


【化 189】

[Chemical Formula 189]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 406

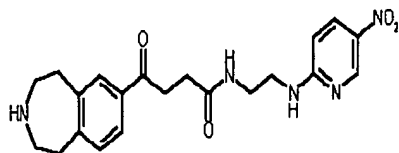
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 406		
実施例100		
Working Example 100		
オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩	oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate	



【化 190】

[Chemical Formula 190]

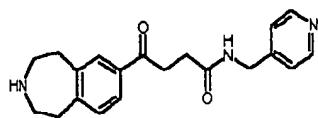
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 392		
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 392		
実施例101		
Working Example 101		
(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩	(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate	
【化 191】	[Chemical Formula 191]	



実施例36と同様にして表題化合物を得た。		
title compound was acquired to similar to Working Example 36.		
MS(APCI)(M+1): 412		
MS (APCI) (M+1): 412		
【0213】	【0213】	
実施例 102	Working Example 102	
4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)- 4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩	4 -oxo -N- (pyridine -4- yl methyl) - 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate	

【化 192】

[Chemical Formula 192]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 338

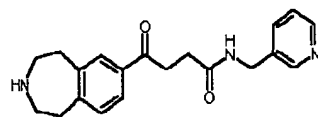
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 338

実施例103

Working Example 103

ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

[rahidoro] - 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate



【化 193】

[Chemical Formula 193]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 338

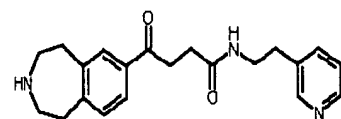
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 338

実施例104

Working Example 104

トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンア
ミド トリフルオロ酢酸塩

[torahidoro] - 1 H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate



【化 194】

[Chemical Formula 194]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 352

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 352

実施例105

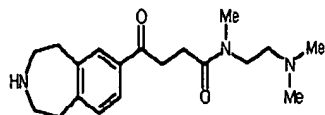
Working Example 105

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノヒドラジド トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
[butanohidorajido] trifluoroacetate

【化 195】

[Chemical Formula 195]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 332

MS (APCI) (M+1): 332

【0214】

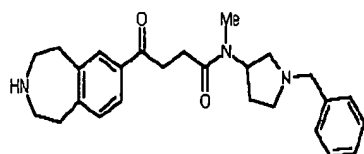
【0214】

実施例 106

Working Example 106

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

N- (1 -benzyl pyrrolidine -3- yl) -N- methyl -4- oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate



【化 196】

[Chemical Formula 196]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 420

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 420

実施例107

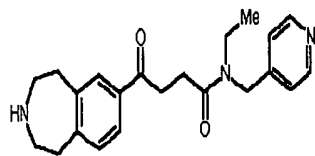
Working Example 107

3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 197】

[Chemical Formula 197]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 366

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 366

実施例108

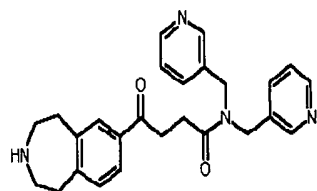
Working Example 108

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
アミド トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 198】

[Chemical Formula 198]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 429

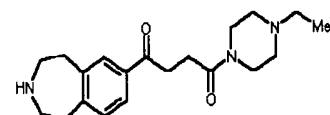
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 429

実施例109

Working Example 109

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
-1-オン トリフルオロ酢酸塩

tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on
trifluoroacetate



【化 199】

[Chemical Formula 199]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 344

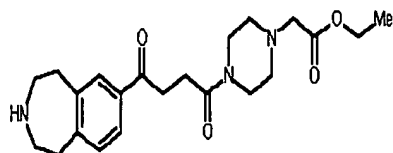
MS (APCI) (M+1): 344

[0215]

実施例 110

エチル[4-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピペラジン-1-イル]アセテート トリフルオロ酢酸塩

【化 200】



[0215]

Working Example 110

ethyl [4 - [4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butanoyl] piperazine -1- yl] acetate trifluoroacetate

[Chemical Formula 200]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 401

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 401

実施例 111

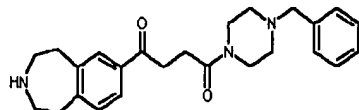
Working Example 111

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

【化 201】

[Chemical Formula 201]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 406

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 406

実施例 112

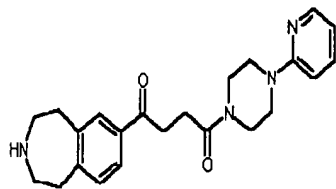
Working Example 112

1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

【化 202】

[Chemical Formula 202]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 393

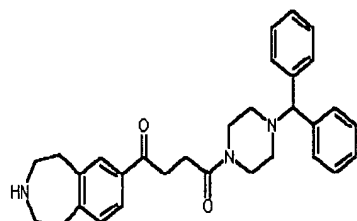
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 393

実施例113

Working Example 113

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate



【化 203】

[Chemical Formula 203]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 482

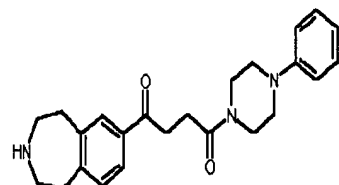
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 482

実施例114

Working Example 114

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate



【化 204】

[Chemical Formula 204]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

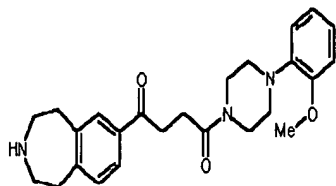
MS(ESI)(M+1): 392

MS (ESI) (M+1): 392

[0216]

実施例 115

4-[4-(2-メキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩



【化 205】

[0216]

Working Example 115

4 - [4 - (2 -methoxyphenyl) piperazine -1- yl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 205]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。

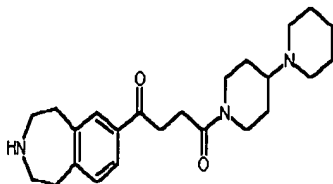
title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 432 実施例116

MS (ESI) (M+1): 432 Working Example 116

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 206】



5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 206]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 398

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 398

実施例117

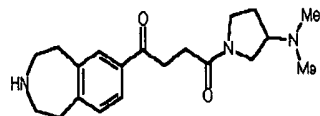
Working Example 117

-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

-(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
-1- on trifluoroacetate

【化 207】

[Chemical Formula 207]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 344

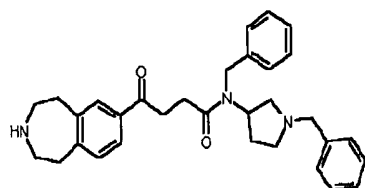
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 344

実施例118

Working Example 118

ソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

saw 4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
butane amide trifluoroacetate



【化 208】

[Chemical Formula 208]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 496

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 496

実施例119

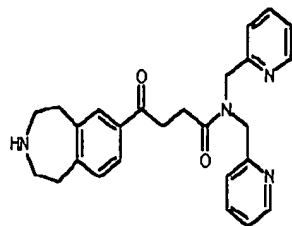
Working Example 119

5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide
trifluoroacetate

【化 209】

[Chemical Formula 209]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(APCI)(M+1): 429

MS (APCI) (M+1): 429

【0217】

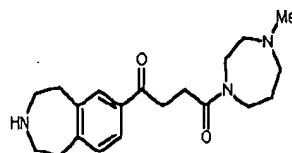
実施例 120

4-(4-メチル-1,4-ジアゼピン-1-イル)-4-オキソ
-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-
イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

[0217]

Working Example 120

4 - (4 -methyl -1, 4- diazepine -1- yl) - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and
5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on
trifluoroacetate



【化 210】

[Chemical Formula 210]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 344

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 344

実施例 121

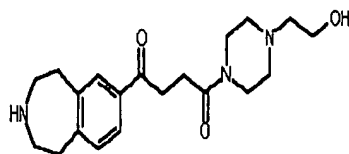
Working Example 121

ソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン
-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

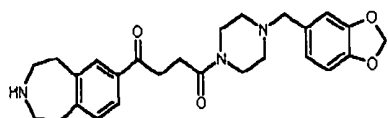
saw 1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl)
butane -1- on trifluoroacetate

【化 211】

[Chemical Formula 211]



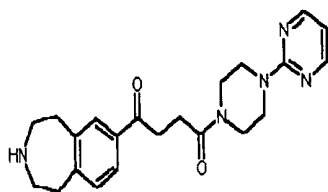
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 360		
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 360		
実施例122		
Working Example 122		
ン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ -1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリ フルオロ酢酸塩		
[n] - 1 -yl]-4- oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate		



【化 212】

[Chemical Formula 212]

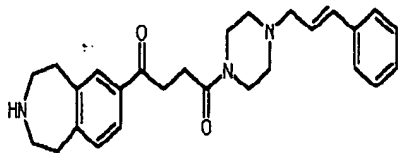
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 450		
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 450		
実施例123		
Working Example 123		
ル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン -7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩		
jp11]-1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1- on trifluoroacetate		
【化 213】		
[Chemical Formula 213]		



実施例36と同様にして表題化合物を得た。		
title compound was acquired to similar to Working Example 36.		
MS(ESI)(M+1): 394		
MS (ESI) (M+1): 394		
【0218】	【0218】	
実施例 124	Working Example 124	

4-オキソ-4-[4-[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピ
ペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン
ズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ
酢酸塩

【化 214】



4 -oxo -4- [4 - [(2 E) - 3 -phenyl -2- propenyl] piperazine
-1- yl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine
-7-yl) butane -1- on trifluoroacetate

[Chemical Formula 214]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(ESI)(M+1): 432

title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (ESI) (M+1): 432

実施例125

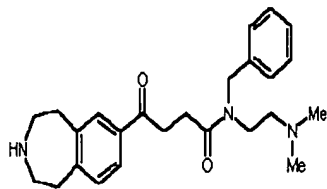
Working Example 125

-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ
ル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

-(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate

【化 215】

[Chemical Formula 215]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 408

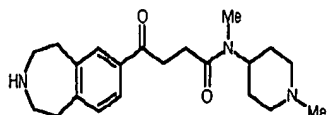
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 408

実施例126

Working Example 126

(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イ
ル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane
amide trifluoroacetate



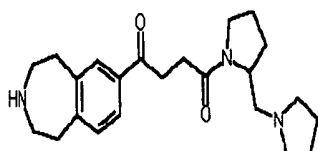
【化 216】

[Chemical Formula 216]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 358		
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 358		
実施例 127		
Working Example 127		

1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ
ピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

1 -yl]-1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine
-7-yl) butane -1- on trifluoroacetate



【化 217】

[Chemical Formula 217]

実施例36と同様にして表題化合物を得た。		
title compound was acquired to similar to Working Example 36.		
MS(APCI)(M+1): 384		
MS (APCI) (M+1): 384		

【0219】

[0219]

実施例 128

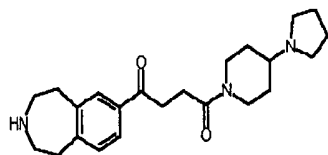
Working Example 128

4-オキソ-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-
イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピ
ン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

4 -oxo -4- [4 - (pyrrolidine -1- yl) piperidine -1- yl] - 1 - (2,
3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane -1-
on trifluoroacetate

【化 218】

[Chemical Formula 218]



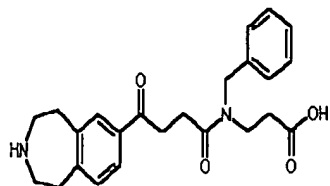
実施例36と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI)(M+1): 384		
title compound was acquired to similar to Working Example 36. MS (APCI) (M+1): 384		
実施例 129		
Working Example 129		

4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate

【化 219】

[Chemical Formula 219]



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

title compound was acquired to similar to Working Example 36.

MS(ESI)(M+1): 409

MS (ESI) (M+1) : 409

【0220】

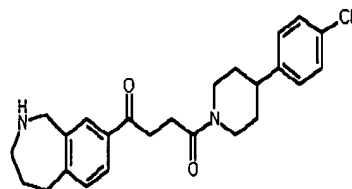
[0220]

実施例 130

Working Example 130

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタン

4 - [4 - (4-chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) - 1 -butanone



【化 220】

[Chemical Formula 220]

1) 2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.82 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.08 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.89 (2H, m), 4.73 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.84-7.88 (2H, m), 12.16 (1H, s).

2) 上記 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1) 2 - 4 -oxo -4- [2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] butanoic acid was acquired (trifluoroacetyl) - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , by doing operation of being similar to Reference Example 15.

¹H-nmr (DMSO -d₆) δ: 1.82 (2 H, m), 2.58 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.08 (2 H, m), 3.23 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 3.89 (2 H, m), 4.73 (2 H, m), 7.37 - 7.41 (1 H, m), 7.84 - 7.88 (2 H, m), 12.16 (1 H, s).

2) Description above 1) By sequential doing operation of being similar to Working Example 12 and Working Example 13 so 4 -oxo -4- where it acquires making use of [2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl] butanoic acid , it acquired title compound as colorless powder

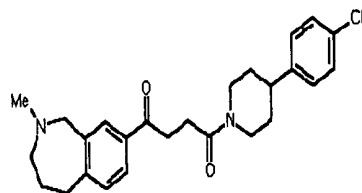
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.90 (6H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, m), 3.12-3.24 (3H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 122-124 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 131

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 221】



実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

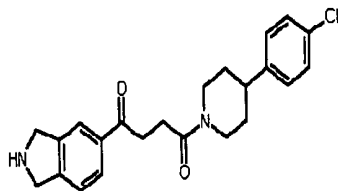
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.94 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 4.14 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.83 (2H, m).

融点: 133-134 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 132

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 222】



colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.57 - 1.90 (6 H, m), 2.60 - 2.74 (3 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2 H, m), 3.12 - 3.24 (3 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.12 - 7.30 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 122-124 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 131

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 221]

By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquires with Working Example 130 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.57 - 1.94 (6 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.61 - 2.70 (2 H, m), 2.84 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2 H, m), 3.02 (2 H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2 H, s), 4.14 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.12 - 7.30 (5 H, m), 7.83 (2 H, m).

melting point : 133-134 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 132

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2 and 3 -dihydro -1H-isindole -5-yl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 222]

1) 2-(トリフルオロアセチル) イソインド-ルを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインド-ル-5-イル]ブタン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2H, m), 5.12 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 12.16 (1H, s).

2) 上記 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインド-ル-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.58-2.74 (2H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.04 (1H, s), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, J = 12Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

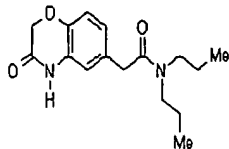
融点: 133-134 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

[0221]

実施例 133

N,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)アセトアミド

[化 223]



参考例 17 で得た N,N-ジプロピル-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (11 g, 30.0 mmol) のエタノール溶液 (500 ml) に 10 %パラジウム-炭素 (2.5 g) を加え、常圧下に室温で接触水素添加反応に付した。

反応終了後、触媒をろ去し、得られたろ液を濃縮した。

残渣をトルエン (500 ml) に溶解し、終夜加熱還流した。

反応液を濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (8.4 g) を mp 121-122 deg C の結晶として得た。

1) 2 - 4 -oxo -4- [2 - (trifluoroacetyl) - 2 and 3 -dihydro -1H-isindole -5-yl] butanoic acid was acquired making use of (trifluoroacetyl) isindole , by doing operation of being similar to Reference Example 15.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 2.59 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.25 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2 H, m), 5.12 (2 H, m), 7.55 (1 H, m), 7.96 - 8.05(2 H, m), 12.16 (1 H, s).

2) Description above 1) By sequential doing operation of beingsimilar to Working Example 12 and Working Example 13 so 4 -oxo -4- where it acquiresmaking use of [2 - (trifluoroacetyl) - 2 and 3 -dihydro -1H-isindole -5-yl] butanoic acid , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.56 - 1.68 (2 H, m), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 2.58 - 2.74 (2 H, s), 2.84 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.04 (1 H, s), 3.17 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (4 H, s), 4.76 (1 H, d, J = 12Hz), 7.11 - 7.36 (5 H, m), 7.92 (2 H, m).

melting point : 133-134 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0221]

Working Example 133

N, N- dipropyl - (3 and 4 -dihydro -2H-1, 4- benzoxazine -3-oxo -6-yl) acetamide

[Chemical Formula 223]

In ethanol solution (500 ml) of N, N- dipropyl - (4 -ethoxy carbonyl methoxy -3- nitrophenyl) acetamide (11 g, 30.0 mmol) which is acquired with the Reference Example 17 under ambient pressure it attached on contact hydrogenation reaction with room temperature including 10% palladium -carbon (2.5 g).

After reaction termination , catalyst removal by filtration was done, filtrate which isacquired was concentrated.

It melted residue in toluene (500 ml) , overnight heating and refluxing did.

After concentrating, recrystallization it did reaction mixture from ethylacetate -hexane , itacquired title compound (8.4 g) as crystal of mp 121-122 deg C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.15-3.4 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 9.1-9.4 (1H, br). 元素分析値 C₁₆H₂₂N₂O₃として

¹H-nmr (CDCl₃); de: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 3.15 - 3.4 (4 H, m), 3.62 (2 H, s), 4.53 (2 H, s), 6.7 - 6.9 (3 H, m), 9.1 - 9.4 (1 H, br). elemental analysis values C₁₆H₂₂N₂O₃ doing

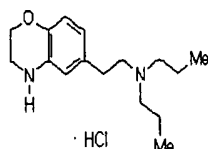
計算値 : C,	66.18;	H,	7.64;	N,	9.65.
calculated value : C,	66.18 ;	H,	7.64 ;	N,	9.65 .
実験値 : C,	66.07;	H,	7.37;	N,	9.59.
experimental value : C,	66.07 ;	H,	7.37 ;	N,	9.59 .
実施例	13	4			
Working Example (s)	13	4			

-1,4-ベンズオキサジン塩酸塩

- 1 and 4 -benzoxazine acetate

【化 224】

[Chemical Formula 224]



実施例 133 で得た N,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)アセトアミド (10 g, 34.4 mmol) の THF (200 ml) 溶液に 1 規定のボラン/THF 溶液 (140 ml, 140 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、氷冷下、反応液に 6 規定塩酸 (30 ml, 180 mmol) を滴下した。

反応液を 6 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物 (6.8 g) を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 0.91 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.84 (4H, brs), 3.41 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.6-4.0 (1H, br), 4.22 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m).

【0222】

In THF (200 ml) solution of N, N- dipropyl - (3 and 4 -dihydro -2H-1, 4- benzoxazine -3- oxo -6-yl) acetamide (10 g, 34.4 mmol) which is acquired with Working Example 133 4 hours after agitating, 6 normal hydrochloric acid (30 ml, 180 mmol) were dripped to the under ice cooling, reaction mixture with room temperature including borane /THF solution (140 ml, 140 mmol) of 1 normal.

reaction mixture with 6 rule sodium hydroxide water solution after neutralizing, was extracted with the ethylacetate.

After water wash, it dried extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, concentrated.

It acquired title compound (6.8 g) it refined residue with silica gel column chromatography (developing solvent; hexane :ethylacetate = 4 : 1), after adding 4 normal hydrochloric acid /ethylacetate solution, by concentrating as amorphous condition powder.

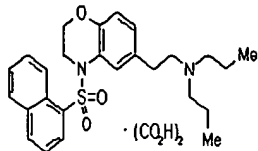
¹H-nmr (CDCl₃, free base); de: 0.91 (6 H, t, J = 7.2 Hz), 1.6 - 1.8 (4 H, m), 2.6 - 2.8 (4 H, m), 2.84 (4 H, brs), 3.41 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 3.6 - 4.0 (1 H, br), 4.22 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 6.4 - 6.6 (2 H, m), 6.65 - 6.75 (1 H, m).

[0222]

実施例 135

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 225】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩 (300 mg, 1.14 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (140 mg, 1.14 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 ml, 3.43 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 ml) に、1-ナフタレンスルホニルクロリド (388 mg, 1.72 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) を氷冷下に加え、室温で 4 時間攪拌した。

反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

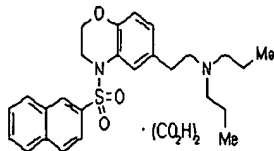
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し、シュウ酸(1 当量)を加えた後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (220 mg) を、mp 144-145 deg C の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.65 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.3-7.6 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.2-8.4 (2H, m).

実施例 136

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 226】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロ

Working Example 135

3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 4 - (1 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

[Chemical Formula 225]

3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate (300 mg , 1.14 mmol) , 4-dimethylamino pyridine (140 mg , 1.14 mmol) and 1 -naphthalene sulfonyl chloride under ice cooling it added acetonitrile solution (5 ml) of (388 mg , 1.72 mmol) to acetonitrile solution (15 ml) of triethylamine (0.48 ml , 3.43 mmol) , 4 hours agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water (50 ml) .

With 10% aqueous potassium carbonate solution and saturated saline after washing, it dried extracted liquid , with anhydrous sodium sulfate , concentrated.

It refined residue with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) , after adding oxalic acid (1 equivalent) , the recrystallization it did from ethylacetate -diisopropyl ether , as crystal of mp 144-145 deg C it acquired the title compound (220 mg) .

¹H-nmr (CDCl₃, free base) ; δ: 0.89 (6 H, t, J = 7.2 Hz) , 1.4 - 1.6 (4 H, m) , 2.4 - 2.6 (4 H, m) , 2.66 (4 H, brs) , 3.65 (2 H, t, J = 4.6 Hz) , 3.89 (2 H, t, J = 4.6 Hz) , 6.64 (1 H, d, J = 8.4 Hz) , 6.89 (1 H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz) , 7.3 - 7.6 (4 H, m) , 7.90 (1 H, d, J = 7.8 Hz) , 8.08 (1 H, d, J = 8.4 Hz) , 8.2 - 8.4 (2 H, m) .

Working Example 136

3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

[Chemical Formula 226]

By doing operation of being similar to Working Example 135

ピルアミノエチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

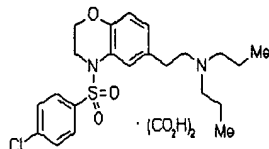
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.71 (4H, brs), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

【0223】

実施例 137

4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 227】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.69 (4H, brs), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).

3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.90 (6 H, t, J = 7.2 Hz), 1.4 - 1.6 (4 H, m), 2.4 - 2.6 (4 H, m), 2.71 (4 H, brs), 3.68 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.5 - 7.8 (4 H, m), 7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.29 (1 H, brs).

【0223】

Working Example 137

4 - (4 -chlorobenzene sulfonyl) - 3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

【Chemical Formula 227】

By doing operation of being similar to Working Example 135 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as powder .

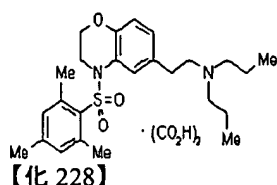
¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.89 (6 H, t, J = 7.2 Hz), 1.4 - 1.6 (4 H, m), 2.4 - 2.6 (4 H, m), 2.69 (4 H, brs), 3.72 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1 H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 2.0 Hz).

元素分析値	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₂ O ₇ S として		
elemental analysis values	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₂ O ₇ S doing		
計算値:C,	54.70; H, 5.93; N, 5.32.		
calculated value :C,	54.70 ; H, 5.93; N, 5.32.		
実験値:C,	54.46; H, 5.88; N, 5.29.		
experimental value :C,	54.46 ; H, 5.88; N, 5.29.		
融点: 130-133°C (結晶化溶媒: アセ		トン)	

crystallization solvent : [ase]melting point : 130-133*		ton)	
実施例 13	8		
Working Example 13	8		

(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

(2, 4 and 6 -trimethyl benzene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate



[Chemical Formula 228]

実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ : 0.88 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.3-1.6 (4H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.57 (6H, s), 3.83 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.8-6.85 (2H, m), 7.00 (2H, s).

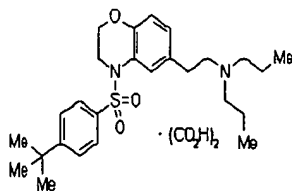
融点: 157-158 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0224】

実施例 139

4-(4-*t*-ブチルベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 229】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 135 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.88 (6 H, t, J = 7.4 Hz), 1.3 - 1.6 (4 H, m), 2.3 - 2.6 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.48 (4 H, brs),2.57 (6 H, s), 3.83 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1 H, brs), 6.8 - 6.85 (2 H, m), 7.00 (2 H, s).

melting point : 157-158 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

【0224】

Working Example 139

4 - (4 -*t*-butyl benzene sulfonyl) - 3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

[Chemical Formula 229]

By doing operation of being similar to Working Example 135 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (9H, s), 1.3-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.69 (4H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃, free base); δ: 0.90 (6 H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (9 H, s), 1.3 - 1.6 (4 H, m), 2.4 - 2.55 (4 H, m), 2.69 (4 H, s), 3.71 (2 H, t, J = 4.0 Hz), 3.85 (2 H, t, J = 4.0 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1 H, d, J = 2.0 Hz).

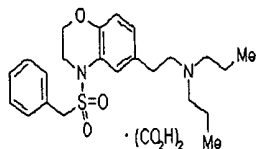
元素分析値 C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₇ S として		
elemental analysis values C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₇ S doing		
計算値: C, 61.29; H, 7.35;	N,	5.11.
calculated value :C, 61.29; H, 7.35;	N,	5.11 .
実験値: C, 61.02; H, 7.57;	N,	5.00.
experimental value :C, 61.02; H, 7.57;	N,	5.00 .
実施例 140		
Working Example 140		

ピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

pill amino) ethyl]-2H-1, 4- benzoxazine oxalate

【化 230】

[Chemical Formula 230]



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 135 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as powder .

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.53 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 6.7-7.0 (2H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

¹H-nmr (CDCl₃, free base); δ: 0.89 (6 H, t, J = 7.2 Hz), 1.4 - 1.6 (4 H, m), 2.4 - 2.55 (4 H, m), 2.66 (4 H, brs), 3.53 (2 H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (2 H, t, J = 4.2 Hz), 4.44 (2 H, s), 6.7 - 7.0 (2 H, m), 7.1 - 7.4 (6 H, m).

融点: 150-151 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 150-151 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0225】

[0225]

実施例 141

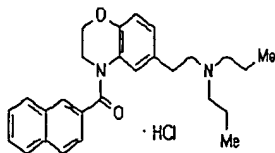
Working Example 141

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン

3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 4 -

ル]-4-(2-ナフトイル)-2H-1,4-ベンズオキサジン
塩酸塩

【化 231】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロ
ピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩
酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行う
ことにより、表題化合物を粉末として得た。

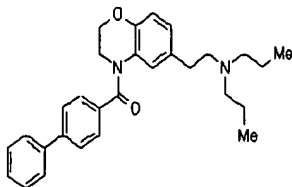
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.75 (6H, t, J
= 7.2 Hz), 1.0-1.4 (4H, m), 1.9-2.2 (6H, m),
2.2-2.4 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.39
(2H, t, J = 4.2 Hz), 6.5-6.9 (3H, m), 7.4-7.6 (3H,
m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.04 (1H, s).

融点: 165-166 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエ
チルエーテル)

実施例 142

4-(4-ビフェニル-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロ
-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベ
ンズオキサジン

【化 232】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロ
ピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩
酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行う
ことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (6H, t, J = 7.2 Hz),
1.1-1.4 (4H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 4.04 (2H, t, J =
4.6 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.6-6.9 (3H,m),
7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (6H, m).

融点: 95-96 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジ
イソプロピルエーテル)

【0226】

実施例 143

(2 -naphthoyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 231]

By doing operation of being similar to Working Example 135
3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example
134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2
H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as
powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.75 (6 H, t, J = 7.2 Hz) , 1.0 - 1.4 (4 H, m) , 1.9 - 2.2 (6 H,
m) , 2.2 - 2.4 (2 H, m) , 4.06(2 H, t, J = 4.2 Hz) , 4.39 (2 H, t,
J = 4.2 Hz) , 6.5 - 6.9 (3 H, m) , 7.4 - 7.6 (3 H, m) , 7.7 - 7.9
(3 H, m) , 8.04 (1 H, s) .

melting point : 165-166 deg C (crystallization
solvent :methanol -diethyl ether)

Working Example 142

4 - (4 -biphenyl -1- carbonyl) - 3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N,
N- dipropyl amino) ethyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine

[Chemical Formula 232]

By doing operation of being similar to Working Example 135
3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example
134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2
H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as
powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 0.75 (6 H, t,
J = 7.2 Hz) , 1.1 - 1.4 (4 H, m) , 2.1 - 2.6 (8 H, m) , 4.04 (2 H,
t, J = 4.6 Hz) , 4.38 (2 H, t, J = 4.6 Hz) , 6.6 - 6.9 (3 H, m) ,
7.3 - 7.5 (3 H, m) , 7.5 - 7.7 (6 H, m) .

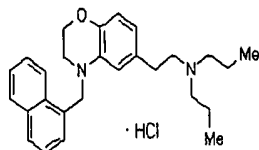
melting point : 95-96 deg C (crystallization
solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

[0226]

Working Example 143

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 233】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩 (200 mg, 0.76 mmol) および 1-クロロメチルナフタレン (400 mg, 2.29 mmol) の DMF 溶液 (15 ml) に炭酸カリウム (316 mg, 2.29 mmol) を加えた。

反応液を室温で 2 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製後、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、アセトン-ペンタンより結晶化して、表題化合物 (80 mg) を mp 177-178 deg C の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.82 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.59 (4H, brs), 3.28 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.84 (2H, s), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.6 (4H, m), 7.7-8.0 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m).

3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 4 - (1 -naphthyl methyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 233]

3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate (200 mg , 0.76 mmol) and 1-chloromethyl naphthalene potassium carbonate (316 mg , 2.29mmol) was added to DMF solution (15 ml) of (400 mg , 2.29 mmol) .

reaction mixture with room temperature was extracted with ethylacetate 2 hours agitation later, including water.

water wash it did extracted liquid , with anhydrous sodium sulfate dried and concentrated.

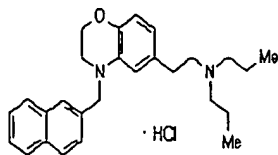
With silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1) after refining, it treated residue with 4 normal hydrochloric acid /ethylacetate solution ,crystallization did from acetone -pentane , it acquired title compound (80 mg) as crystal of mp 177-178 deg C.

¹H-nmr (CDCl₃, free base);δ: 0.82 (6 H, t, J = 7.4 Hz) , 1.4 - 1.7 (4 H, m) , 2.3 - 2.5 (4 H, m) , 2.59 (4 H, brs) , 3.28 (2 H, t, J = 4.4 Hz) , 4.21 (2 H, t, J = 4.4 Hz) , 4.84 (2 H, s) , 6.4 - 6.6 (2 H, m) , 6.7 - 6.8 (1 H, m) , 7.3 - 7.6 (4 H, m) , 7.7 - 8.0 (2 H, m) , 8.0 - 8.1 (1 H, m) .

元素分析値	C27H35ClN2O・0.5H2O として	
elemental analysis values	C27H35ClN2O*0.5H2O doing	
計算値 :C,	72.38; H, 8.10; N,	6.25.
calculated value :C,	72.38 ; H, 8.10; N,	6.25 .
実験値 :C,	72.24; H, 7.91; N,	6.12.
experimental value :C,	72.24 ; H, 7.91; N,	6.12 .
実施例 14	4	
Working Example 14	4	

(2-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン塩酸塩

【化 234】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 143 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.82 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.4-2.9 (8H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 4.59 (2H, brs), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (4H, m).

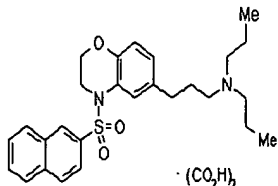
融点: 169-170 deg C (結晶化溶媒:ジエチルエーテルヘキサン)

【0227】

実施例 145

3,4-ジヒドロ-6-[3-(N,N-ジプロピルアミノ)プロピル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 235】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン (1.0 g, 2.16 mmol)およびジプロピルアミン(263 mg, 2.60 mmol)の DMF 溶液 (20 ml) に炭酸カリウム (0.9 g, 6.48 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶

(2 -naphthyl methyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 234]

By doing operation of being similar to Working Example 143 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Working Example 134 [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine acetate , itacquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.82 (6 H, t, J = 7.4 Hz), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 2.4 - 2.9 (8 H, m), 3.3 - 3.5 (2 H, m), 4.2 -4.4 (2 H, m), 4.59 (2 H, brs), 6.4 - 6.6 (2 H, m), 6.7 - 6.8 (1 H, m), 7.3 - 7.5 (3 H, m), 7.7 - 7.9(4 H, m).

melting point : 169-170 deg C (crystallization solvent :diethyl ether hexane)

[0227]

Working Example 145

3 and 4 -dihydro -6- [3 - (N, N- dipropyl amino) propyl] - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

[Chemical Formula 235]

3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine (1.0 g, 2.16 mmol) and overnight stirring it made DMF solution (20 ml) of dipropyl amine (263 mg , 2.60 mmol) with room temperature including potassium carbonate (0.9 g, 6.48 mmol).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With water and sodium bicarbonate-saturated water after washing, it dried extracted liquid with anhydrous sodium sulfate , concentrated.

residue after refining, was melted in ethylacetate with alumina

媒、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製後、酢酸エチルに溶解した。

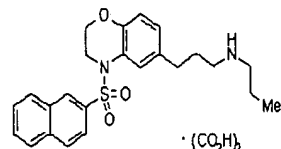
得られる溶液に 1 当量のシュウ酸を加えた後、溶媒を留去して表題化合物 (1.17 g)を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.3-1.6 (4H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.3-2.6 (8H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.5-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz).

実施例 146

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(N-プロピルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン シュウ酸塩

【化 236】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンゾオキサジンをを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz).

融点: 155-156 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

【0228】

実施例 147

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-ピペリジノピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン 2 塩酸塩

【化 237】

column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =4 : 1).

After adding oxalic acid of 1 equivalent to solution which is acquired,removing solvent , it acquired title compound (1.17 g) as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.3 - 1.6 (4 H, m), 1.6 - 1.9 (2 H, m), 2.3 - 2.6 (8 H, m),3.67 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1 H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.52 (1 H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.5 - 7.5 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz),7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.28 (1 H, d, J = 1.8 Hz).

Working Example 146

3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 6 - [3 - (N-propyl amino) propyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine oxalate

[Chemical Formula 236]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 0.92 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.4 - 1.7 (2 H, m), 1.7 - 2.0 (4 H, m), 2.5 - 2.8 (4 H, m), 3.68(2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1 H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.4 - 7.7 (3 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.8 - 8.0 (3 H, m),8.28 (1 H, d, J = 1.6 Hz).

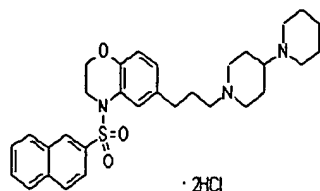
melting point : 155-156 deg C (crystallization solvent :methanol -diethyl ether)

【0228】

Working Example 147

3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 6 - [3 - (4 -piperidino piperidino) propyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine dihydrochloride

[Chemical Formula 237]



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

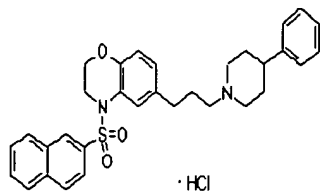
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.3-2.0 (13H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (6H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.68 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.91 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz).

融点: 240-241 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

実施例 148

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 238】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.6-2.2 (8H, m), 2.3-2.6 (3H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.0-3.2 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, brs).

融点: 182-183 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

【0229】

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.3 - 2.0 (13 H, m), 2.1 - 2.4 (4 H, m), 2.4 - 2.7 (6 H, m), 2.9 - 3.1 (2 H, m),3.68 (2 H, d, J = 4.6 Hz), 3.91 (2 H, d, J = 4.6 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.4 - 7.7 (3 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.28 (1 H, d, J = 1.6 Hz).

melting point : 240-241 deg C (crystallization solvent :methanol -diethyl ether)

Working Example 148

3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 6 - [3 - (4 -phenyl piperidino) propyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

【Chemical Formula 238】

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.6 - 2.2 (8 H, m), 2.3 - 2.6 (3 H, m), 2.64 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.0 - 3.2 (2 H, m), 3.68 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.69 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1 H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.1 - 7.4 (5 H, m), 7.4 - 7.7 (3 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz),7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.30 (1 H, brs).

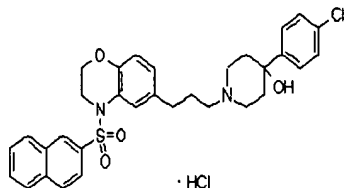
melting point : 182-183 deg C (crystallization solvent :methanol -diethyl ether)

【0229】

実施例 149

6-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]プロピル]-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 239】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

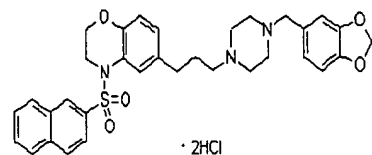
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.0 (4H, m), 2.15 (2H, td, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.3-2.6 (4H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.7 (7H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

融点: 125-126 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

実施例 150

3,4-ジヒドロ-6-[3-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジノ]プロピル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 2 塩酸塩

【化 240】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.7-1.9 (2H, m), 2.3-2.7 (12H, m), 3.42 (2H, s), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.94 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (2H, brs), 6.8-7.0 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.0

Working Example 149

6 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 4 -hydroxy piperidino] propyl] - 3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 239]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.7 - 2.0 (4 H, m), 2.15 (2 H, td, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.3 - 2.6 (4 H, m), 2.65 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.7 - 2.9(2 H, m), 3.67 (2 H, t, J= 4.6 Hz), 3.92 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1 H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.2 - 7.4 (2 H, m), 7.4 - 7.7 (7 H, m),7.77 (1 H, d, J= 2.0 Hz), 7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.29 (1 H, brs).

melting point : 125-126 deg C (crystallization solvent :methanol -diethyl ether)

Working Example 150

3 and 4 -dihydro -6- [3 - [4 - (3 and 4 -methylene dioxy benzyl) piperazino] propyl] - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine dihydrochloride

[Chemical Formula 240]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.7 - 1.9 (2 H, m), 2.3 - 2.7 (12 H, m), 3.42 (2 H, s), 3.68 (2 H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2 H, t, J = 4.6 Hz),5.94 (2 H, s), 6.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (2 H, brs), 6.8 - 7.0 (2 H, m), 7.4 - 7.7 (3 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.8 -8.0 (3 H, m),

Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz).

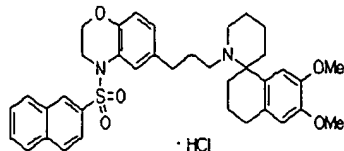
融点: 212-213 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

[0230]

実施例 151

3,4-ジヒドロ-4-[3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]-2'-イル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン塩酸塩

[化 241]



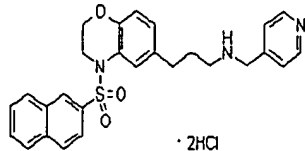
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをういて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.3-2.0 (10H, m), 2.3-2.9 (10H, m), 3.66(2H, t, J = 4.4 Hz), 3.82 (6H, s), 3.90 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.56 (2H, brs), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.27 (1H, brs).

実施例 152

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-ピリジルメチルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 2 塩酸塩

[化 242]



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをういて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.7-2.0 (2H, m), 2.67 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.68 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.81 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 4.4 Hz),

8.28 (1 H, d, J = 1.6 Hz).

melting point : 212-213 deg C (crystallization solvent :methanol -diethyl ether)

[0230]

Working Example 151

3 and 4 -dihydro -4- [3 and 4 -dihydro -6, 7-dimethoxy spiro [naphthalene -2 (1 H), 2 ' -piperidine] - 2 ' -yl] - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 241]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.3 - 2.0 (10 H, m), 2.3 - 2.9 (10 H, m), 3.66 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 3.82 (6 H, s), 3.90 (2 H, t, J = 4.4 Hz),6.56 (2 H, brs), 6.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1 H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.47 (1 H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.5 - 7.7 (2 H, m), 7.7 - 8.0 (4 H, m), 8.27(1 H, brs).

Working Example 152

3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 6 - [3 - (4 -pyridyl methylamino) propyl] - 2 H-1, 4- benzoxazine dihydrochloride

[Chemical Formula 242]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.7 - 2.0 (2 H, m), 2.67 (4 H, t, J = 7.0 Hz), 3.68 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 3.81 (2 H, s), 3.91 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 6.68(1 H, d, J =

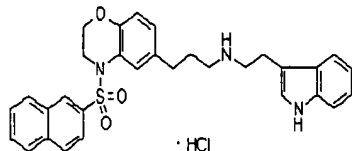
6.68(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.28 (1H, brs), 8.53 (2H, d, J = 6.2 Hz).

【0231】

実施例 153

6-{3-[2-(3-インドリルエチル)アミノ]プロピル}-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 243】



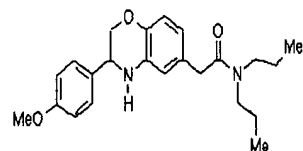
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨドプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをういて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.7-2.0 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.69 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.8-3.1 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.90 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.0-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.8 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.18 (1H, brs), 8.27 (1H, brs).

実施例 154

N,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミド

【化 244】



参考例 20 で得た N,N-ジプロピル-[4-(4-メトキシベンゼン)カルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル]アセトアミドを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.22 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J =

8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.1 - 7.3 (2H, m), 7.4 - 7.7 (3H, m), 7.7 - 8.0 (4H, m), 8.28 (1H, brs), 8.53 (2H, d, J = 6.2 Hz).

【0231】

Working Example 153

6 - {3 - [2 - (3 -indolyl ethyl) amino] propyl} - 3 and 4 -dihydro -4- (2 -naphthalene sulfonyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 243]

By doing operation of being similar to Working Example 145 3 and 4 -dihydro -6- where it acquires with Reference Example 19 (3 -iodo propyl) - 4 - (2 -naphthalene sulfonyl) - making use of 2 H-1, 4- benzoxazine ,it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base);de: 1.7 - 2.0 (2 H, m), 2.58 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 2.69 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 2.8 - 3.1 (4 H, m), 3.67 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 3.90 (2 H, t, J = 4.4 Hz), 6.64 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.0 - 7.3 (3 H, m), 7.3 - 7.4 (1 H, m), 7.4 - 7.8 (5 H, m), 7.8 - 8.0 (3 H, m), 8.18 (1 H, brs), 8.27 (1 H, brs).

Working Example 154

N, N- dipropyl - [3 and 4 -dihydro -3- (4 -methoxyphenyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine -6-yl] acetamide

[Chemical Formula 244]

By doing operation of being similar to Working Example 133 making use of the N, N- dipropyl - [4 - (4 -methoxybenzene) carbonyl methoxy -3- nitrophenyl] acetamide which is acquired with Reference Example 20, it acquired title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 0.8 - 1.0 (6 H, m), 1.4 - 1.7 (4 H, m), 3.1 - 3.4 (4 H, m), 3.56 (2 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.8 - 4.0 (2 H, m), 4.22 (1 H, d, J = 10.6 Hz), 4.44 (1 H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.52 (1 H, dd, J = 8.2, 2.2

8.2, 2.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz).

Hz), 6.60 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 6.74 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 8.8 Hz).

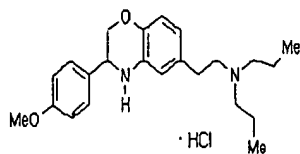
元素分析値	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ として		
elemental analysis values	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ <SB>3</SB> doing		
計算値 : C,	72.22; H, 7.91;	N,	7.32.
calculated value : C,	72.22 ; H, 7.91;	N,	7.32 .
実験値 : C,	71.91; H, 8.10;	N,	7.35.
experimental value : C,	71.91 ; H, 8.10;	N,	7.35 .

【0232】

実施例 155

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 245】



実施例 154 で得た N,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミドを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体を、mp 85-90 deg C の粉末として得た。

得られた粉末に 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.91 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.5-1.8 (4H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.87 (4H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.23 (1H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 156

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタン

【0232】

Working Example 155

3 and 4 -dihydro -6- [2 - (N, N- dipropyl amino) ethyl] - 3 - (4 -methoxyphenyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine acetate

[Chemical Formula 245]

It acquired free base body of title compound , by doing operation of being similar to Working Example 133 making use of N, N- dipropyl - [3 and 4 -dihydro -3- (4 -methoxyphenyl) - 2 H-1, 4- benzoxazine -6-yl] acetamide which is acquired with Working Example 154, as powder of mp 85-90 deg C.

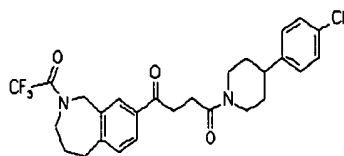
After adding 4 normal hydrochloric acid /ethylacetate solution to powder which it acquires, by concentrating it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃, free base); δ: 0.91 (6 H, t, J = 7.4 Hz), 1.5 - 1.8 (4 H, m), 1.6 - 1.8 (4 H, m), 2.87 (4 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.8 - 4.0 (2 H, m), 4.23 (1 H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.43 (1 H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.4 - 6.6 (2 H, m), 6.77 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 8.8 Hz).

Working Example 156

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [2 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benzazepine -8-yl] - 1 -butanone

【化 246】



実施例 130 の 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.93 (6H, m), 2.61-2.81 (4H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.68-4.79 (3H, m), 7.13 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.88 (1H, m), 8.03 (1H, m).

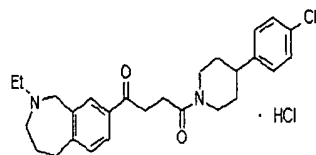
融点: 153-155 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0233】

実施例 157

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩

【化 247】



実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.73-1.96 (4H, m), 2.51-2.89 (5H, m), 3.07 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.45-4.67 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m), 7.85 (2H, m), 10.47 (1H, m).

実施例 158

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズア

[Chemical Formula 246]

By doing operation of being similar to Working Example 12 (Working Example 130 1) with 4-oxo-4-[2-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl]butanoic acid, it acquired the title compound as powder.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.57 - 1.93 (6 H, m), 2.61 - 2.81 (4 H, m), 3.06 (2 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.33 (2 H, m), 3.94 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.68 - 4.79 (3 H, m), 7.13 (2 H, m), 7.29 (3 H, m), 7.88 (1 H, m), 8.03 (1 H, m).

melting point : 153-155 deg C (crystallization solvent : ethanol-diisopropyl ether)

[0233]

Working Example 157

4-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(2-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)-4-oxobutanoic acid

[Chemical Formula 247]

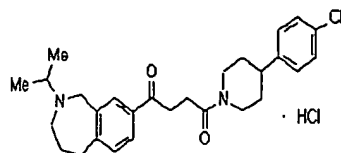
By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 130 - [4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-4-oxo-1-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)-making use of 1-butanone, it acquired title compound as amorphous condition powder.

¹H-nmr (DMSO-d₆); de: 1.27 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (1 H, m), 1.63 (1 H, m), 1.73 - 1.96 (4 H, m), 2.51 - 2.89 (5 H, m), 3.07 (4 H, m), 3.22 (2 H, m), 3.49 (2 H, m), 4.10 (1 H, m), 4.45 - 4.67 (3 H, m), 7.27 - 7.46 (5 H, m), 7.85 (2 H, m), 10.47 (1 H, m).

Working Example 158

4-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-yl)-4

ゼピン-8-イル)-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩
【化 248】



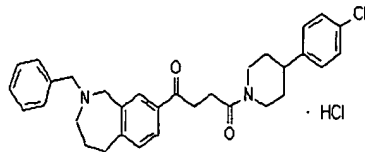
実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ペ
ペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ
-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタンオンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表
題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31-1.44 (6H, m),
1.55 (1H, m), 1.81-1.92 (3H, m), 2.07 (1H, m),
2.61 (1H, m), 2.74 (4H, m), 3.04 (1H, m),
3.24-3.30 (4H, m), 3.57 (3H, m), 4.08 (1H, m),
4.47-4.63 (3H, m), 7.24-7.46 (5H, m), 7.96 (2H,
m), 9.89 (1H, m).

実施例 159

1-(2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ
アゼピン-8-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ペリ
ジニル]-4-オキソブタン-1-オン 塩酸塩

【化 249】



実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ペ
ペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ
-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタンオンを用い
て、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表
題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37 (1H, m), 1.58
(1H, m), 1.74-1.85 (3H, m), 2.07 (1H, m),
2.65-2.89 (5H, m), 3.07-3.21 (6H, m), 4.08 (2H,
m), 4.40-4.50 (3H, m), 4.73 (1H, m), 7.28-7.61
(10H, m), 7.96 (2H, m), 10.84 (1H, m).

【0234】

実施例 160

4-[4-(4-クロロフェニル)ペリジニル]-4-オ
キソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ

-oxobutane -1- on acetate

[Chemical Formula 248]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4
it acquires with Working Example 130 - [4 - (4
-chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) - making use of 1
-butanone , itacquired title compound as amorphous condition
powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆) ; δ: 1.31 -
1.44 (6 H, m), 1.55 (1 H, m), 1.81 - 1.92 (3 H, m), 2.07 (1
H, m), 2.61 (1 H, m), 2.74 (4 H, m), 3.04 (1 H, m), 3.24 -
3.30 (4 H, m), 3.57 (3 H, m), 4.08 (1 H, m), 4.47 - 4.63 (3 H,
m), 7.24 - 7.46 (5 H, m), 7.96 (2 H, m), 9.89 (1 H, m).

Working Example 159

1 - (2 -benzyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine
-8-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4
-oxobutane -1- on acetate

[Chemical Formula 249]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4
it acquires with Working Example 130 - [4 - (4
-chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5
-tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-yl) - making use of 1
-butanone , itacquired title compound as amorphous condition
powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆) ; δ: 1.37 (1
H, m), 1.58 (1 H, m), 1.74 - 1.85 (3 H, m), 2.07 (1 H, m),
2.65 - 2.89 (5 H, m), 3.07 - 3.21 (6 H, m), 4.08 (2 H, m),
4.40 - 4.50 (3 H, m), 4.73 (1 H, m), 7.28 - 7.61 (10 H,
m), 7.96 (2 H, m), 10.84 (1 H, m).

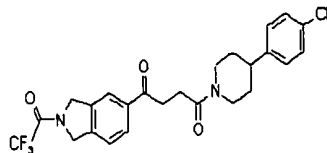
[0234]

Working Example 160

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- [2 -
(trifluoroacetyl) - 2 and 3 -dihydro -1H-isoindole -5-yl]

-1H-イソインドール-5-イル]ブタン-1-オン

【化 250】



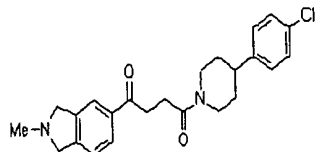
実施例 132 の 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.58-1.67 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.19 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.12 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.09 (2H, m), 7.13-7.46 (5H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

実施例 161

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化 251】



実施例 132 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

実施例 162

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化 252】

butane -1- on

[Chemical Formula 250]

By doing operation of being similar to Working Example 12 Working Example 132 1) with 4-oxo-4- where it acquires making use of [2-(trifluoroacetyl)-2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl] butanoic acid, it acquired the title compound as powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.58 - 1.67 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (2 H, m), 2.62 - 2.75 (2 H, m), 2.86 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.19 (1 H, t, J = 11.7 Hz), 3.33 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.12 (1 H, m), 4.75 (1 H, m), 4.97 (2 H, s), 5.09 (2 H, m), 7.13 - 7.46 (5 H, m), 7.96 - 8.04 (2 H, m).

Working Example 161

4-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-5-yl)-4-oxobutane-1-on

[Chemical Formula 251]

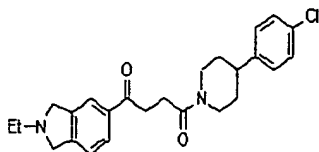
By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquires with Working Example 132 - [4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(2 and 3-dihydro-1H-indole-5-yl)- making use of 4-oxobutane-1-on, it acquired the title compound as powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.56 - 1.68 (2 H, m), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 2.74 (2 H, m), 2.84 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.17 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.31 (4 H, s), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.36 (5 H, m), 7.92 (2 H, m).

Working Example 162

4-[4-(4-chlorophenyl)piperidine-1-yl]-1-(2-ethyl-2,3-dihydro-1H-indole-5-yl)-4-oxobutane-1-on

[Chemical Formula 252]



実施例 132 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

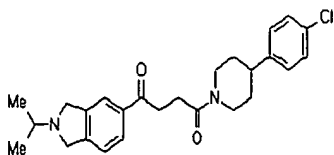
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26-1.62 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.80 (6H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (4H, s), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

[0235]

実施例 163

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

[化 253]



実施例 132 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.4 Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.82 (5H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.00 (4H, s), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

実施例 164

1-(2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

[化 254]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 132 - [4 - (4-chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (2 and 3 -dihydro -1H-isoindole -5-yl) - making use of 4 -oxobutane -1- on , it acquired the title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.22 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.26 - 1.62 (2 H, m), 1.83 - 1.94 (2 H, m), 2.61 - 2.80 (6 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (4 H, s), 4.15 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.36 (5 H, m), 7.88 (2 H, m).

[0235]

Working Example 163

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (2 -isopropyl -2, 3- dihydro -1H-isoindole -5-yl) - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 253]

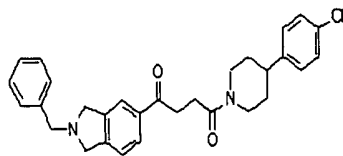
By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 132 - [4 - (4-chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (2 and 3 -dihydro -1H-isoindole -5-yl) - making use of 4 -oxobutane -1- on , it acquired the title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.21 (6 H, d, J = 5.4 Hz), 1.62 - 1.80 (2 H, m), 1.83 - 1.94 (2 H, m), 2.61 - 2.82 (5 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.00 (4 H, s), 4.15 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.36 (5 H, m), 7.88 (2 H, m).

Working Example 164

1 - (2 -benzyl -2, 3- dihydro -1H-isoindole -5-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 254]



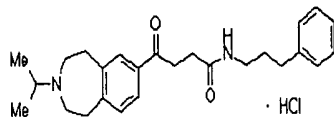
実施例 132 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.59-2.82 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, s), 3.97 (4H, s), 4.15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.18, (2H, m), 7.29-7.42 (8H, m), 7.88 (2H, m).

実施例 165

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)ブタンアミド 塩酸塩

【化 255】



実施例 42 で得た 4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

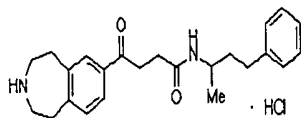
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.64 (1H, m), 2.91-3.23 (6H, m), 3.60-3.79 (10H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.85 (2H, m), 11.0 (1H, m).

【0236】

実施例 166

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸塩

【化 256】



By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 132 - [4 - (4-chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (2 and 3 -dihydro -1H-isindole -5-yl) - making use of 4 -oxobutane -1- on , it acquired the title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.62 - 1.80 (2 H, m), 1.83 - 1.94 (2 H, m), 2.59 - 2.82 (4 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.36 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2 H, s), 3.97 (4 H, s), 4.15 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.18, (2 H, m), 7.29 - 7.42 (8 H, m), 7.88 (2 H, m).

Working Example 165

4 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -N- (3 -phenyl propyl) butane amide acetate

[Chemical Formula 255]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 -oxo -N- where it acquires with Working Example 42 (3 -phenyl propyl) - 4 - making use of (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide trifluoroacetate , itacquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.04 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (6 H, d, J = 6.3 Hz), 1.64 (1 H, m), 2.91 - 3.23 (6 H, m), 3.60 - 3.79 (10 H, m), 7.17 - 7.40 (6 H, m), 7.85 (2 H, m), 11.0 (1 H, m).

[0236]

Working Example 166

N- (1 -methyl -3- phenyl propyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) -butane amide acetate

[Chemical Formula 256]

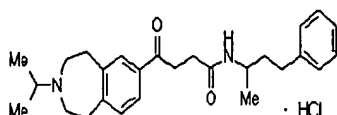
実施例 36 と同様にして表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, m), 2.50-2.60 (6H, m), 3.19 (8H, m), 3.75 (1H, m), 4.37 (1H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 9.53 (1H, m).

実施例 167

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキシブタンアミド 塩酸塩

【化 257】



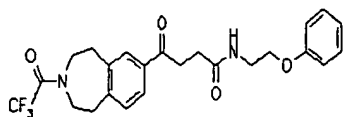
実施例 166 で得た N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.3Hz), 1.67 (2H, m), 2.92-3.23 (6H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.99-4.05 (5H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 10.97 (1H, m).

実施例 168

4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化 258】



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (4H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (4H, m), 3.78 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.23 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.78 (2H, m).

To similar to Working Example 36 it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.05 (3 H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (2 H, m), 2.50 - 2.60 (6 H, m), 3.19 (8 H, m), 3.75 (1 H, m), 4.37(1 H, m), 7.17 - 7.40 (6 H, m), 7.86 - 7.96 (2 H, m), 9.53 (1 H, m).

Working Example 167

4 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) -N- (1 -methyl -3- phenyl propyl) - 4 -oxobutane amide acetate

[Chemical Formula 257]

By doing operation of being similar to Working Example 17 N- which is acquired with Working Example 166 (1 -methyl -3- phenyl propyl) - 4 -oxo -4- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) making use of -butane amide acetate , itacquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.05 (3 H, d, J = 6.3Hz), 1.27 (6 H, d, J = 6.3Hz), 1.67 (2 H, m), 2.92 - 3.23 (6 H, m), 3.57 - 3.79(5 H, m), 3.99 - 4.05 (5 H, m), 7.17 - 7.40 (6 H, m), 7.86 - 7.96 (2 H, m), 10.97 (1 H, m).

Working Example 168

4 -oxo -N- (2 -phenoxy ethyl) 4 - [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butane amide

[Chemical Formula 258]

By doing operation of being similar to Working Example 12 4 -oxo -4- where itacquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , it acquired the title compound as powder .

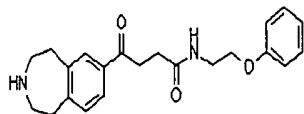
¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.66 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (4 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (4 H, m), 3.78 (2 H, m), 4.04 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 6.23 (1 H, m), 6.89, (3 H, m), 7.24 (3 H, m), 7.78 (2 H, m).

【0237】

実施例 169

4-オキシ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド

【化 259】



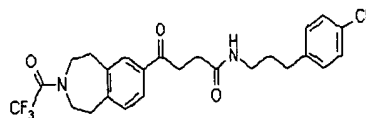
実施例 168 で得た 4-オキシ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (1H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (8H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.28 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24(3H, m), 7.71 (2H, m).

実施例 170

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化 260】



参考例 16 で得た 4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例 23 で得た 3-(4-クロロフェニル)プロピルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.05 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.77-3.80 (4H, m), 5.87 (1H, m), 7.09-7.28 (5H, m), 7.77 (2H, m).

実施例 171

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキシ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化 261】

【0237】

Working Example 169

4-oxo-N-(2-phenoxyethyl)-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide

[Chemical Formula 259]

By doing operation of being similar to Working Example 13 4-oxo-N- where it acquires with Working Example 168 (2-phenoxyethyl)-4- making use of [3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl] butane amide, it acquired title compound as powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.26 (1 H, s), 2.65 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (8 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2 H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2 H, t, J = 4.8 Hz), 6.28 (1 H, m), 6.89, (3 H, m), 7.24 (3 H, m), 7.71 (2 H, m).

Working Example 170

N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-4-oxo-4-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]butane amide

[Chemical Formula 260]

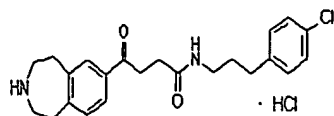
By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 [3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl] butanoic acid and 3 it acquires with Reference Example 23- making use of (4-chlorophenyl) propyl amine, it acquired title compound as oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.73 - 1.85 (2 H, m), 2.60 (4 H, m), 3.05 (4 H, m), 3.24 - 3.34 (4 H, m), 3.77 - 3.80 (4 H, m), 5.87 (1 H, m), 7.09 - 7.28 (5 H, m), 7.77 (2 H, m).

Working Example 171

N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-4-oxo-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide acetate

[Chemical Formula 261]



実施例 170 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

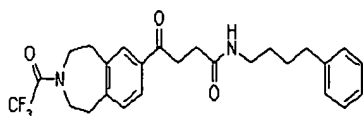
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.56-2.72 (6H, m), 2.96 (7H, m), 3.21-3.37 (4H, m), 5.94 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.75 (2H, m).

【0238】

実施例 172

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化 262】



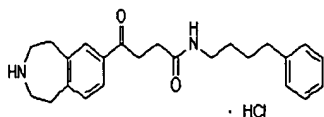
参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.70 (4H, m), 2.60 (4H, q, J = 6.6 Hz), 3.05 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 5.73 (1H, m), 7.15-7.32 (6H, m), 7.78 (2H, m).

実施例 173

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド塩酸塩

【化 263】



実施例 172 で得た 4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒ

By doing operation of being similar to Working Example 13 N- which is acquired with Working Example 170 [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 4 -oxo -4- making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butane amide ,it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.73 - 1.85 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.56 - 2.72 (6 H, m), 2.96 (7 H, m), 3.21 - 3.37 (4 H, m), 5.94 (1 H, m), 7.07 - 7.28 (5 H, m), 7.75 (2 H, m).

【0238】

Working Example 172

4 -oxo -N- (4 -phenyl butyl) - 4 - [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butane amide

【Chemical Formula 262】

By doing operation of being similar to Working Example 12 4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , it acquired the title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.54 - 1.70 (4 H, m), 2.60 (4 H, q, J = 6.6 Hz), 3.05 (4 H, m), 3.24 - 3.34 (4 H, m), 3.69 - 3.81 (4 H, m), 5.73 (1 H, m), 7.15 - 7.32 (6 H, m), 7.78 (2 H, m).

Working Example 173

4 -oxo -N- (4 -phenyl butyl) - 4 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide acetate

【Chemical Formula 263】

By doing operation of being similar to Working Example 13 4 -oxo -N- where it acquires with Working Example 172 (4

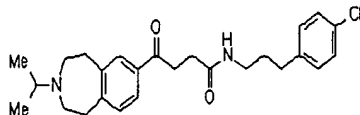
ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] を用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-1.65 (4H, m), 2.48-2.61 (5H, m), 3.01 (8H, m), 3.26-3.49 (4H, m), 5.79 (1H, m), 7.11-7.28 (6H, m), 7.73 (2H, m).

実施例 174

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド

【化 264】



実施例 171 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

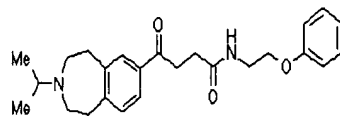
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.77 (2H, m), 2.57-2.66 (9H, m), 2.96 (4H, m), 3.23-3.34 (4H, m), 5.92 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.75 (2H, m).

【0239】

実施例 175

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-ブタンアミド

【化 265】



実施例 169 で得た 4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミドを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.65 (7H, m), 2.95 (4H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.23 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m),

-phenyl butyl) - 4 - making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl], it acquired the title compound as amorphous condition powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.54 - 1.65 (4 H, m), 2.48 - 2.61 (5 H, m), 3.01 (8 H, m), 3.26 - 3.49 (4 H, m),5.79 (1 H, m), 7.11 - 7.28 (6 H, m), 7.73 (2 H, m).

Working Example 174

N- [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 4 -oxo -4- (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide

[Chemical Formula 264]

By doing operation of being similar to Working Example 17 N- which is acquired with Working Example 171 [3 - (4 -chlorophenyl) propyl] - 4 -oxo -4- making use of (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide acetate , it acquired title compound as powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.03 (6 H, d , J = 6.6 Hz), 1.77 (2 H, m), 2.57 - 2.66 (9 H, m), 2.96 (4 H, m), 3.23 - 3.34 (4 H, m), 5.92 (1 H, m), 7.07 - 7.28 (5 H, m), 7.75 (2 H, m).

[0239]

Working Example 175

4 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -N- (2 -phenoxy ethyl) -butane amide

[Chemical Formula 265]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 -oxo -N- where it acquires with Working Example 169 (2 -phenoxy ethyl) - 4 - making use of (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) butane amide , it acquired title compound as powder .

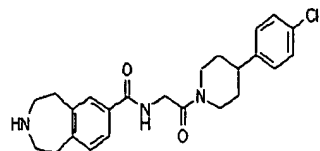
¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.02 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 2.65 (7 H, m), 2.95 (4 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2 H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2 H, t, J = 4.8 Hz),6.23 (1 H, m), 6.89, (3 H, m), 7.24 (3 H, m), 7.71 (2 H,

7.71 (2H, m).

実施例 176

N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 266】



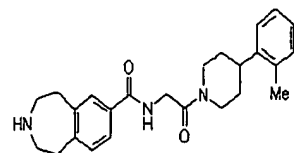
参考例 22 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):426.

実施例 177

N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 267】



参考例 23 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):406.

【0240】

実施例 178

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 268】

m).

Working Example 176

N-[2-[4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 266]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 22 - [4-(4-chlorophenyl)-1-bipyridinyl]-making use of 2-oxoethylamine acetate, to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1): 426.

Working Example 177

N-[2-[4-(2-methylphenyl)-1-bipyridinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 267]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 23 - [4-(2-methylphenyl)-1-bipyridinyl]-making use of 2-oxoethylamine acetate, to similar to Working Example 36.

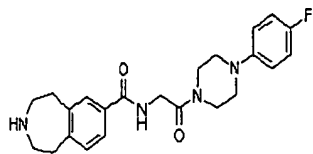
MS (APCI) (M+1): 406.

[0240]

Working Example 178

N-[2-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 268]



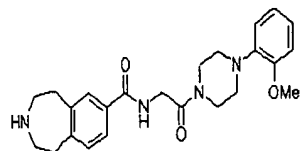
参考例 24 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):411.

実施例 179

N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 269】

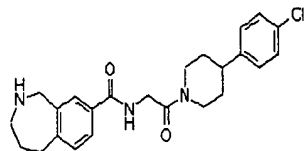


参考例 25 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):423.

実施例 180

N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



【化 270】

参考例 22 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):426.

【0241】

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 24 - [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperazinyl] - making use of 2 -oxo ethylamine dihydrochloride , to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1) : 411.

Working Example 179

N - [2 - [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - 2 -oxo ethyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 269]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 25 - [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - making use of 2 -oxo ethylamine dihydrochloride , to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1) : 423.

Working Example 180

N - [2 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 2 -oxo ethyl] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine -8-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 270]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 22 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - making use of 2 -oxo ethylamine acetate , to similar to Working Example 36.

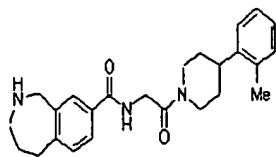
MS (APCI) (M+1) : 426.

[0241]

実施例 181

N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 271】



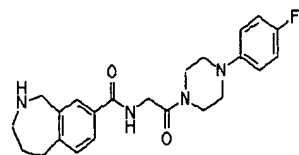
参考例 23 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):406.

実施例 182

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 272】

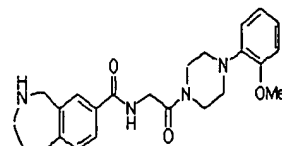


参考例 24 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI)(M+1):411.

実施例 183

N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



【化 273】

Working Example 181

N-[2-[4-(2-methylphenyl)-1-bipyridinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 271]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 23 - [4-(2-methylphenyl)-1-bipyridinyl]-2-oxoethylamine acetate, to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1): 406.

Working Example 182

N-[2-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 272]

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 24 - [4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethylamine dihydrochloride, to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1): 411.

Working Example 183

N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-8-carboxamide trifluoroacetate

[Chemical Formula 273]

参考例 25 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

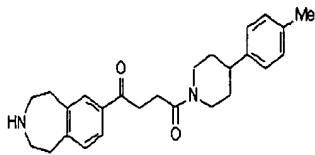
MS(APCI)(M+1):423.

【0242】

実施例 184

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン

【化 274】



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.01 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.57-2.91 (4H, m), 2.97-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66-3.84 (4H, m), 4.05-4.19 (1H, m), 4.67-4.83 (1H, m), 7.04-7.30 (5H, m), 7.80-7.91 (2H, m). 融点: 132-134 deg C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

2) 上記 1) で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-3.04 (12H, m), 3.06-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.04-4.20 (1H, m), 4.68-4.85 (1H, m), 7.05-7.24 (5H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

title compound was acquired 2 it acquires with Reference Example 25 - [4 - (2 -methoxyphenyl) - 1 -piperazinyl] - making use of 2 -oxo ethylamine dihydrochloride , to similar to Working Example 36.

MS (APCI) (M+1) : 423.

[0242]

Working Example 184

4 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

[Chemical Formula 274]

1) By doing operation of being similar to Working Example 12 4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , 4 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - it acquired 1 -butanone as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.55 - 2.01 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.57 - 2.91 (4 H, m), 2.97 - 3.27 (5 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.66 - 3.84 (4 H, m), 4.05 - 4.19 (1 H, m), 4.67 - 4.83 (1 H, m), 7.04 - 7.30 (5 H, m), 7.80 - 7.91 (2 H, m). melting point : 132-134 deg C (crystallization solvent : diethyl ether)

2) Description above 1) By doing operation of being similar to Working Example 13 so 4 it acquires - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1-butanone , it acquired title compound as colorless powder .

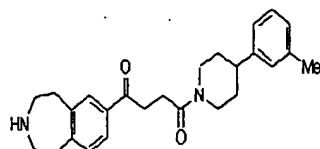
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.47 - 2.00 (5 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.55 - 3.04 (12 H, m), 3.06 - 3.26 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.8Hz), 4.04 - 4.20 (1 H, m), 4.68 - 4.85 (1 H, m), 7.05 - 7.24 (5 H, m), 7.74 - 7.84 (2 H, m).

融点:	115-116 °C	(結晶化溶媒: ジエチルエーテル)									
melting point :	115 - 116 *	(crystallization solvent : diethyl ether)									
実施例	185										

Working Example (s)	185										
----------------------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン

-(2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone



【化 275】

[Chemical Formula 275]

1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.01 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.56-2.93 (4H, m), 2.98-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.4Hz), 3.67-3.84 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.68-4.83 (1H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.14-7.31 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

1) By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , 4 - [4 - (3 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] -4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - it acquired 1 -butanone as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.55 - 2.01 (4 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.56 - 2.93 (4 H, m), 2.98 - 3.27 (5 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.67 - 3.84 (4 H, m), 4.05 - 4.20 (1 H, m), 4.68 - 4.83 (1 H, m), 6.96 - 7.10(3 H, m), 7.14 - 7.31 (2 H, m), 7.80 - 7.92 (2 H, m).

融点:	128	129	°C	(結晶化溶媒:	ジ	チ	ル		テ	ル)
melting point :	128	129	*	crystallization solvent :	di	jp8	jp11		[te]	jp11)

リジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45-2.00 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.56-3.03 (12H, m), 3.05-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.69-4.85 (1H, m), 6.95-7.08 (3H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

融点: 91-93 deg C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

【0243】

実施例 186

4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン

jp9 danyl]-4- oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -butanone , by doing operation of beingsimilar to Working Example 13, it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.45 - 2.00 (5 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.56 - 3.03 (12 H, m), 3.05 - 3.26 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.05 - 4.20 (1 H, m), 4.69 - 4.85 (1 H, m), 6.95 - 7.08 (3 H, m), 7.14 - 7.23(2 H, m), 7.74 - 7.83 (2 H, m).

melting point : 91-93 deg C (crystallization solvent : diethyl ether)

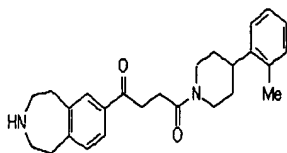
【0243】

Working Example 186

4 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

【化 276】

[Chemical Formula 276]



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-1.95 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.58-2.77 (1H, m), 2.80-3.30 (8H, m), 3.35 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.10-7.32 (5H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

融点:	145	147	°C	(結晶化溶媒:	ジ	チ	ル		テ	ル)
melting point :	145	147	*	crystallization solvent :	di	jp8	jp11		[te]	jp11	-

リジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンをを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.96 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.76 (1H, m), 2.79-3.28 (12H, m), 3.36 (2H, t, J=6.6Hz), 4.08-4.24 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.05-7.23 (5H, m), 7.75-7.84 (2H, m).

1) By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , 4 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] -4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - it acquired 1 -butanone as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.47 - 1.95 (4 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.58 - 2.77 (1 H, m), 2.80 - 3.30 (8 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.65 - 3.85 (4 H, m), 4.07 - 4.23 (1 H, m), 4.72 - 4.87 (1 H, m), 7.10 - 7.32 (5 H, m), 7.80 - 7.92 (2 H, m).

jp9 dinyl]-4- oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -butanone , by doing operation of beingsimilar to Working Example 13, it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.50 - 1.96 (5 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.57 - 2.76 (1 H, m), 2.79 - 3.28 (12 H, m), 3.36 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.08 - 4.24 (1 H, m), 4.72 - 4.87 (1 H, m), 7.05 - 7.23 (5 H, m), 7.75 - 7.84 (2 H, m).

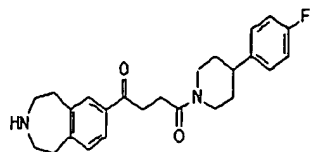
融点:	93-95 °C	(結晶化溶媒: ジエチルエーテル)
melting point :	93 - 95 *	(crystallization solvent : diethyl ether)
実施例	187	
Working Example (s)	187	

-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

- 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

【化 277】

[Chemical Formula 277]



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53-2.01 (4H, m), 2.57-2.90 (4H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65-3.84 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 6.95-7.07 (2H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

1) By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , 4 - [4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -bipyridinyl] -4-oxo-1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - it acquired 1 -butanone as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.53 - 2.01 (4 H, m), 2.57 - 2.90 (4 H, m), 2.97 - 3.28 (5 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.65 - 3.84 (4 H, m), 4.05 - 4.20 (1 H, m), 4.68 - 4.84 (1 H, m), 6.95 - 7.07 (2 H, m), 7.10 - 7.32 (3 H, m), 7.80 - 7.90 (2 H, m).

融点:	105	108	°C	(結晶化溶媒:	ジ	チ	ル		テ	ル)
melting point :	105	108	*	crystallization solvent :	di	jp8	jp11		[te]	jp11)

ペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

pyridinyl]-4- oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -butanone , by doing operation of beingsimilar to Working Example 13, it acquired title compound as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : : 1.47-2.00 (5H, m), 2.57-2.90 (4H, m), 2.98 (8H, br), 3.07-3.27 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.06-4.21 (1H, m), 4.70-4.86(1H, m), 6.94-7.07 (2H, m), 7.10-7.24 (3H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.47 - 2.00 (5 H, m), 2.57 - 2.90 (4 H, m), 2.98 (8 H, br), 3.07 - 3.27(1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.8Hz), 4.06 - 4.21 (1 H, m), 4.70 - 4.86 (1 H, m), 6.94 - 7.07 (2 H, m), 7.10 - 7.24 (3 H, m), 7.74 - 7.84 (2 H, m).

融点:	127	128	°C	(結晶化溶媒:	ジ	チ	ル		テ	ル)
melting point :	127	128	*	crystallization solvent :	di	jp8	jp11		[te]	jp11)

【0244】

【0244】

実施例 188

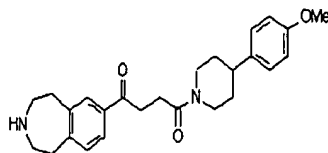
Working Example 188

4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンン

4 - [4 - (4 -methoxyphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone

【化 278】

[Chemical Formula 278]



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.74 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00-3.09 (4H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 3.67-3.83 (7H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

融点:	130	131	°C	(結晶化溶媒:	ジ	チ	ル		テ	ル)
melting point :	130	131	*	crystallization solvent :	di	jp8	jp11		[te]	jp11)

リジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51-1.97 (5H, m), 2.58-2.77 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.7Hz), 2.97 (8H, br), 3.10-3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.7Hz), 3.80 (3H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.76-7.83 (2H, m).

1) By doing operation of being similar to Working Example 12 4-oxo-4- where it acquires with Reference Example 16 making use of [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid , 4 - [4 - (2 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] -4 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - it acquired 1 -butanone as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ : 1.50 - 1.74 (2 H, m), 1.80 - 1.97 (2 H, m), 2.59 - 2.78 (2 H, m), 2.85 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.00 - 3.09 (4 H, m), 3.12 - 3.24 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.67 - 3.83 (7 H, m), 4.07 - 4.16 (1 H, m), 4.71 - 4.80 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2 H, d, J=8.6Hz), 7.23 - 7.30 (1 H, m), 7.80 - 7.90 (2 H, m).

jp9 dinyl]-4- oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -butanone , by doing operation of beingsimilar to Working Example 13, it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ : 1.51 - 1.97 (5 H, m), 2.58 - 2.77 (2 H, m), 2.83 (2 H, t, J=6.7Hz), 2.97 (8 H, br), 3.10 - 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J=6.7Hz), 3.80 (3 H, s), 4.07 - 4.18 (1 H, m), 4.73 - 4.83 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.13 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.3Hz), 7.76 - 7.83 (2 H, m).

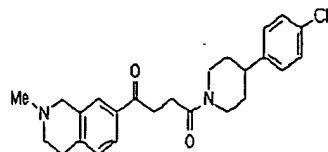
融点:	99-100	°C	(結晶化溶媒:	ジエチルエーテル)
melting point :	99 - 100	*	crystallization solvent :	diethyl ether)
実	実施	189		
Truth	Execution	189		

ル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化 279】

** 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-isoquinolinyl) *4*oxo -1- butanone

[Chemical Formula 279]



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.70 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

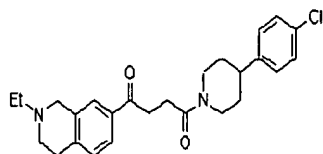
融点: 139-140 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

[0245]

実施例 190

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタン

[化 280]



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.57-2.79 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 115-116 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 191

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-

By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquires with Working Example 13 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.67 - 2.70 (4 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 7.71 - 7.81 (2 H, m).

melting point : 139-140 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0245]

Working Example 190

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2 -ethyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinolinyl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 280]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 13 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.21 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.57 - 2.79 (6 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 7.71 - 7.81 (2 H, m).

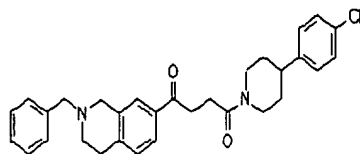
melting point : 115-116 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 191

1 - (2 -benzyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinolinyl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone

オキソ-1-ブタン

【化 281】



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

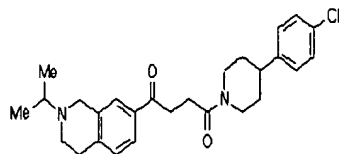
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.95 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, s), 3.70 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.41 (10H, m), 7.62-7.80 (2H, m).

融点: 102-103 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 192

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 282】



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.59-2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

融点: 113-115 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0246】

実施例 193

- (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 281]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 13 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.58 - 2.80 (6 H, m), 2.95 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2 H, s), 3.70 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.41 (10 H, m), 7.62 - 7.80 (2 H, m).

melting point : 102-103 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 192

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2 -isopropyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinolinyl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 282]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 13 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.15 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.59 - 2.95 (9 H, m), 3.18 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 7.73 - 7.80 (2 H, m).

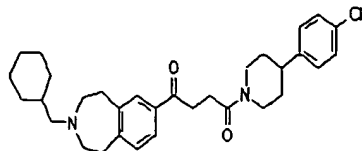
melting point : 113-115 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0246]

Working Example 193

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-シクロヘキシルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化 283】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

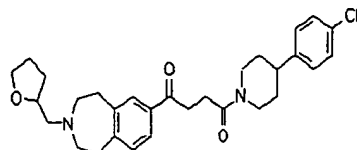
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (2H, m), 1.24 (4H, m), 1.47-1.94 (10H, m), 2.23 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.58-2.80 (5H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.96 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 140-141 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 194

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(テトラヒドロ-2-フランメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンオン

【化 284】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

MS(ESI) (M+H): 509.

融点: 123-125 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 195

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-シクロヘキシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズア

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) piperidine -1- yl] - 1 - (3 -cyclohexyl methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxobutane -1- on

[Chemical Formula 283]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 0.90 (2 H, m), 1.24 (4 H, m), 1.47 - 1.94 (10 H, m), 2.23 (2 H, d, J = 6.9 Hz), 2.58 - 2.80 (5 H, m), 2.94 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.96 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 140-141 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 194

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- [3 - (tetrahydro -2- furanyl methyl) - 2, 3, 4 and 5 tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -butanone

[Chemical Formula 284]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

MS (ESI) (M+H) : 509.

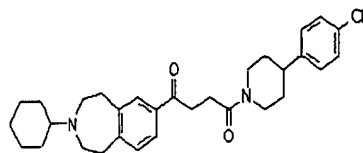
melting point : 123-125 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 195

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -cyclohexyl -2, 3, 4, 5tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) -

ゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 285】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

MS(ESI) (M+H): 507.

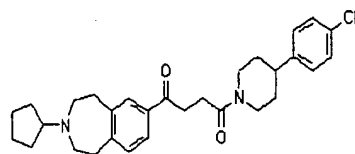
融点: 128-130 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0247】

実施例 196

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 286】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.69 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.59-3.03 (17H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 160-162 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 197

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 287】

4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 285]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

MS (ESI) (M+H): 507.

melting point : 128-130 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0247]

Working Example 196

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -cyclopentyl -2, 3, 4, 5tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 286]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , itacquired title compound as colorless powder .

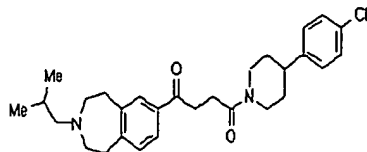
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 - 1.69 (5 H, m), 1.83 (3 H, m), 2.59 - 3.03 (17 H, m), 3.17 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 160-162 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 197

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -isobutyl -2, 3, 4, 5tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 287]



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

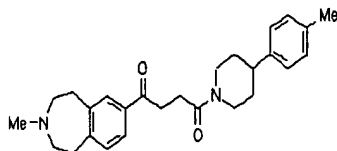
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (3H, m), 2.21 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.60-2.74 (6H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 137-138 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 198

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化 288】



実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 111-112 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0248】

実施例 199

1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 15 - [4 - (4 - chlorophenyl) - 1 - bipyridinyl] - 4 - oxo - 1 - (2, 3, 4 and 5 - tetrahydro - 1H - 3 - benz azepine - 7 - yl) - making use of 1 - butanone , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 0.93 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.62 (4 H, m), 1.89 (3 H, m), 2.21 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 2.60 - 2.74 (6 H, m), 2.79 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 137-138 deg C (crystallization solvent : ethanol - diisopropyl ether)

Working Example 198

4 - [4 - (4 - methylphenyl) - 1 - bipyridinyl] - 1 - (3 - methyl - 2, 3, 4, 5 tetrahydro - 1H - 3 - benz azepine - 7 - yl) - 4 - oxo - 1 - butanone

[Chemical Formula 288]

By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquires with Working Example 184 - [4 - (4 - methylphenyl) - 1 - bipyridinyl] - 4 - oxo - 1 - (2, 3, 4 and 5 - tetrahydro - 1H - 3 - benz azepine - 7 - yl) - making use of 1 - butanone , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.66 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.65 (6 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.95 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.35 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 7.35 - 7.11 (5 H, m), 7.79 (2 H, m).

melting point : 111-112 deg C (crystallization solvent : ethanol - diisopropyl ether)

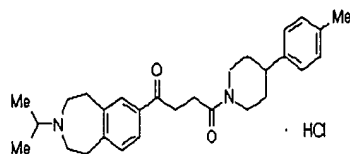
[0248]

Working Example 199

1 - (3 - isopropyl - 2, 3, 4, 5 - tetrahydro - 1H - 3 - benz azepine - 7 - yl) - 4 - [4 - (4 - methylphenyl) - 1 - bipyridinyl] - 4 - oxo

ペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン 塩酸塩

【化 289】



実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

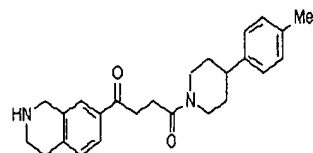
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (7H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.94-3.64 (7H, m), 4.05 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.12 (4H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, m).

融点: 180 deg C (decomp.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 200

4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オン

【化 290】



参考例 15 で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (2H, m), 1.95 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.59-2.72 (3H, m), 2.82 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.08 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.20 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 119-120 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 201

-1- butanone acetate

[Chemical Formula 289]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 184 - [4 - (4-methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.26 (7 H, m), 1.56 (1 H, m), 1.78 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.50 (1 H, m), 2.73 (2 H, m), 2.94 - 3.64 (7 H, m), 4.05 (1 H, m), 4.46 (1 H, m), 7.12 (4 H, s), 7.40 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2 H, m).

melting point : 180 deg C (decomp.) (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 00

4 - [4 - (4 -methylphenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on

[Chemical Formula 290]

By sequential doing operation of being similar to Working Example 12 and the Working Example 13 4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 15 making use of [2 - (trifluoroacetyl) - 1, 2, 3 and 4 --tetrahydro -7-isoquinolinyl] butanoic acid , it acquired title compound as colorless powder .

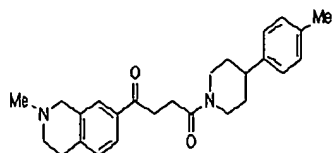
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.63 (2 H, m), 1.95 (3 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.59 - 2.72 (3 H, m), 2.82 (4 H, m), 2.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 3.17 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.08 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.20 (5 H, m), 7.71-7.81 (2 H, m).

melting point : 119-120 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 01

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタン

【化 291】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.60-2.73 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

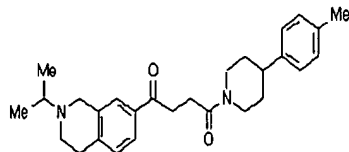
融点: 97-99 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0249】

実施例 202

1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタン

【化 292】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65-2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

融点: 78-80 deg C (結晶化溶媒: エタノール-ジ

4 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2 -methyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinoliny l) - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 291]

By doing operation of being similar to Working Example 16 4 it acquireswith Working Example 2 00 - [4 - (4 -methylphenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 2.60 - 2.73 (4 H, m), 2.82(2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 3.23 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.31(5 H, m), 7.71 - 7.81 (2 H, m).

melting point : 97-99 deg C (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

[0249]

Working Example 2 02

1 - (2 -isopropyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinoliny l) - 4 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone

[Chemical Formula 292]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquireswith Working Example 2 00 - [4 - (4 -methylphenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.15 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.62 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.64 (3 H, s), 2.65 - 2.95 (9 H, m), 3.18(1 H, m), 3.34 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2 H, s), 4.13 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 7.73 - 7.80(2 H, m).

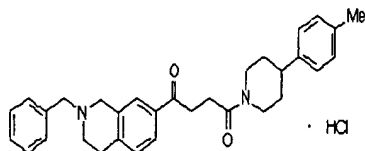
melting point : 78-80 deg C (crystallization solvent : ethanol

イソプロピルエーテル)

実施例 203

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリン)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタンン 塩酸塩

【化 293】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

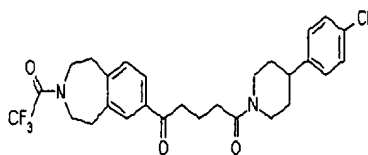
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.08-3.43 (8H, m), 3.67 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.46 (4H, m), 7.12 (4H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (3H, m), 7.67 (2H, m), 7.86 (2H, m).

融点: 72 deg C (decomp) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 204

5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン

【化 294】



2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 および実施例 12 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.01-3.17 (7H, m), 3.75 (4H, m), 4.04 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.82 (2H, m).

【0250】

-diisopropyl ether)

Working Example 2 03

1 - (2 -benzyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-isoquinolinyl) - 4 - [4 - (4 -methylphenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butanone acetate

[Chemical Formula 293]

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 2 00 - [4 - (4 -methylphenyl) piperidine -1- yl] - 4 -oxo -1- making use of (1, 2, 3 and 4 -tetrahydroisoquinoline -7-yl) butane -1- on , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.36 (1 H, m), 1.56 (1 H, m), 1.78 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.50 (1 H, m), 2.73 (2 H, m), 3.08 - 3.43 (8 H, m), 3.67 (1 H, m), 4.05 (1 H, m), 4.46 (4 H, m), 7.12 (4 H, s), 7.41 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (3 H, m), 7.67 (2 H, m), 7.86 (2 H, m).

melting point : 72 deg C (decomp) (crystallization solvent : ethanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 04

5 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 5 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - 1 -pentanone

[Chemical Formula 294]

Making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine , by sequential doing operation of being similar to Reference Example 15 and Working Example 12, it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

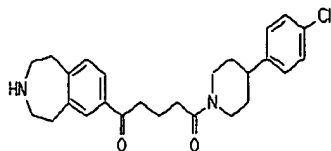
¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.57 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 2.49 (2 H, m), 2.58 - 2.76 (2 H, m), 3.01 - 3.17 (7 H, m), 3.75 (4 H, m), 4.04 (1 H, m), 4.79 (1 H, m), 7.11 (2 H, m), 7.28 (3 H, m), 7.82 (2 H, m).

[0250]

実施例 205

5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン

【化 295】



実施例 204 で得た 5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.58-2.75 (2H, m), 2.96 (8H, m), 3.10 (3H, m), 4.04 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.73 (2H, m).

Working Example 2 05

5 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 5 -oxo -1- (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -pentanone

[Chemical Formula 295]

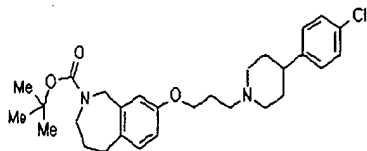
By doing operation of being similar to Working Example 13 5 it acquireswith Working Example 2 04 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 5 -oxo -1- [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] - making use of 1 -pentanone , itacquired title compound as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.57 (2 H, m), 1.87 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 2.48 (2 H, m), 2.58 - 2.75 (2 H, m), 2.96(8 H, m), 3.10 (3 H, m), 4.04 (1 H, m), 4.79 (1 H, m), 7.11 (2 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.28 (2 H, m), 7.73 (2 H, m).

FABMS(pos)	439[M+H] ⁺ .
FABMS (pos)	439 [M+H] ⁺ .
プロピルエーテル)	
propyl ether)	
実施例206	
Working Example 2 06	

ニル]プロポキシ]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート

【化 296】



参考例 27 で得た tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート(1.00g, 3.80mmol)、3-ブromo-1-クロロプロパン(0.451ml, 4.56mmol)と炭酸カリウム(2.62g, 19.0mmol)のジメチルホルムアミド

[niru]]propoxy]-1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carboxylate

[Chemical Formula 296]

t- butyl 8-hydroxy -1, 3, 4, 5-tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carboxylate which is acquired with Reference Example 27 (1.00 g, 3.80mmol) , 3 -bromo -1- chloropropane (0.451 ml , 4.56mmol) with the dimethylformamide (10 ml) solution of potassium carbonate (2.62 g, 19.0mmol) 3 hours was agitated

(10ml)溶液を 80 deg C で 3 時間攪拌した。

得られる溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル) により精製した。

得られた油状物、および 4-(4-クロロフェニル)ピペリジン (882mg, 3.80mmol)、炭酸カリウム (2.62g, 19.0mmol)、ヨウ化ナトリウム (569mg, 3.80mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を 80 deg C で 3 時間攪拌した。

得られる溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

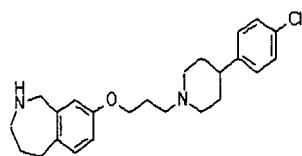
溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.25g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.72-1.82 (6H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.48-2.58 (3H, m), 2.88 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 6.66-6.75 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz).

実施例 207

8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化 297】



実施例 206 で得た tert-ブチル 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート (1.10g, 2.20mmol) のトリフルオロ酢酸 (10ml) 溶液を 1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。

得られた油状物に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をヘキサンにより粉末として、表題化合物 (682mg) を得

with 80 deg C.

In solution which is acquired you washed with saturated saline including the ethylacetate, dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent under vacuum after concentrating, residue which isacquired was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate).

oil, and 4 it acquires - (4 -chlorophenyl) piperidine (882 mg, 3.80mmol), potassium carbonate (2.62 g, 19.0mmol), dimethylformamide (10 ml) solution of sodium iodide (569 mg, 3.80mmol) 3 hours was agitated with 80 deg C.

In solution which is acquired you washed with saturated saline including the ethylacetate, dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent under vacuum after concentrating, refining residue which is acquired with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =3:1), it acquired title compound (1.25 g).

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.41 (9 H, s), 1.72 - 1.82 (6 H, m), 1.96 - 2.05 (4 H, m), 2.48 - 2.58 (3 H, m), 2.88 (2 H, m), 3.03 - 3.09 (2 H, m), 3.66 (2 H, m), 4.01 (2 H, m), 4.32 - 4.39 (2 H, m), 6.66 - 6.75 (2 H, m), 7.01 - 7.05 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2 H, d, J = 8.6 Hz).

Working Example 2 07

8 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine

[Chemical Formula 297]

t- butyl 8- which is acquired with Working Example 2 06 [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 1, 3, 4 and 5 -tetrahydro -2H-2- benz azepine -2- carboxylate trifluoroacetic acid (10 ml) solution of (1.10 g, 2.20mmol) was concentrated under 1 hour after stirring, vacuum.

In oil which it acquires you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including ethylacetate, dried with anhydrous sodium sulfate.

title compound (682 mg) was acquired solvent under vacuum afterconcentrating, with hexane residue which is acquired as

た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57-2.03 (10H, m), 2.43 (3H, m), 2.78 (2H, m), 3.00 (4H, m), 3.72 (2H, m), 3.96 (2H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 7.02 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.24-7.36 (4H, m).

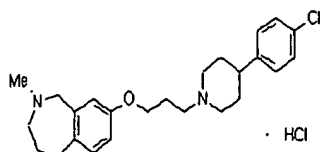
融点: 97-99 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)

【0251】

実施例 208

8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化 298】



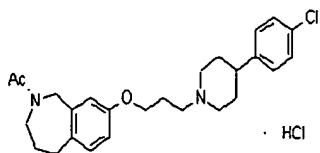
実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.71-1.80 (6H, m), 1.96-2.07 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.57 (3H, m), 2.81 (2H, m), 2.98-3.09 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 209

2-アセチル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化 299】



実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンと無水酢酸を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

the powder .

¹H nmr (DMSO -d₆);de: 1.57 - 2.03 (10 H, m), 2.43 (3 H, m), 2.78 (2 H, m), 3.00 (4 H, m), 3.72 (2 H, m), 3.96(2 H, m), 6.55 - 6.70 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, J= 8.0 Hz), 7.24 - 7.36 (4 H, m).

melting point : 97-99 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether -hexane)

【0251】

Working Example 2 08

8 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2 -methyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-2- benz azepine acetate

[Chemical Formula 298]

By doing operation of being similar to Working Example 16 8 it acquireswith Working Example 2 07 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - making use of 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine , it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃, free base);de: 1.71 - 1.80 (6 H, m), 1.96 - 2.07 (4 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.45 - 2.57 (3 H, m),2.81 (2 H, m), 2.98 - 3.09 (4 H, m), 3.75 (2 H, s), 3.99 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 6.65 - 6.71 (2 H, m), 7.01 (1 H, d, J = 7.2 Hz),7.15 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2 H, d, J = 8.7 Hz).

Working Example 2 09

2 -acetyl -8- [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine acetate

[Chemical Formula 299]

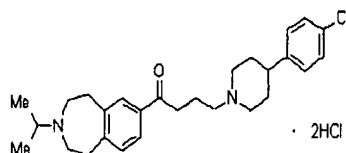
By doing operation of being similar to Working Example 17 8 it acquireswith Working Example 2 07 - [3 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] propoxy] - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-2- benz azepine and making use of the acetic anhydride , it acquired title compound as colorless amorphous condition powder .

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47-2.62(4H, m), 2.75-2.95 (5H, m), 3.24 (2H, m), 3.70-3.82 (4H, m), 4.09 (2H, m), 4.57 (2H, m), 6.72-6.90 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.21-7.30 (4H, m).

実施例 210

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン 2 塩酸塩

【化 300】



実施例 34 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをういて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.62-1.74 (6H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 2.44 (2H, t like), 2.63-2.67 (2H, m), 2.89-3.05 (10H, m), 7.09-7.27 (5H, m), 7.72-7.75 (2H, m).

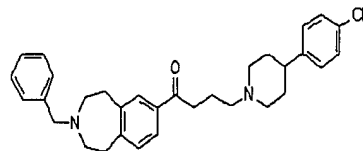
融点: 236 deg C (decomp) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0252】

実施例 211

1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン

【化 301】



実施例 34 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをういて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.79 (6H, m),

condition powder .

¹H nmr (DMSO -d₆); de: 1.84 (2 H, m), 2.01 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.47 - 2.62 (4 H, m), 2.75 - 2.95 (5 H, m), 3.24 (2 H, m), 3.70 - 3.82 (4 H, m), 4.09 (2 H, m), 4.57 (2 H, m), 6.72 - 6.90 (2 H, m), 7.09 (1 H, m), 7.21 - 7.30 (4 H, m).

Working Example 2 10

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 1 -butanone dihydrochloride

【Chemical Formula 3 00】

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 34 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , it acquired the title compound as colorless powder .

¹ H-nmr (CDCl₃); de: 1.02 (6 H, d, J = 6.6Hz), 1.62 - 1.74 (6 H, m), 1.93 - 2.05 (4 H, m), 2.44 (2 H, t like), 2.63- 2.67 (2 H, m), 2.89 - 3.05 (10 H, m), 7.09 - 7.27 (5 H, m), 7.72 - 7.75 (2 H, m).

melting point : 236 deg C (decomp) (crystallization solvent : ethylacetate -hexane)

【0252】

Working Example 2 11

1 - (3 -benzyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 -butanone

【Chemical Formula 3 01】

By doing operation of being similar to Working Example 17 4 it acquires with Working Example 34 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - making use of 1 -butanone , it acquired the title compound as colorless powder .

¹ H-nmr (CDCl₃); de: 1.60 - 1.79 (6 H, m), 1.96

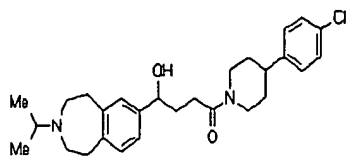
1.96-2.08 (4H, m), 2.43 (2H, t like), 2.61-2.65 (2H, m), 2.94-3.04 (9H, m), 3.63 (2H, s), 7.09-7.36 (10H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

融点: 99-100 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 212

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール

【化 302】



実施例 30 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール(0.50 g, 1.07 mmol)のメタノール(20 mL)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(81 mg, 2.14 mmol)を添加して、室温で 30 分間攪拌した。

反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で分配した。

酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

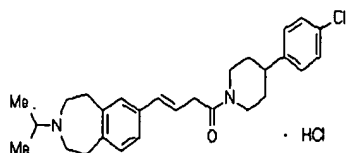
減圧下溶媒を留去して、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, br m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.54 (2H, t like), 2.66-2.78 (6H, m), 2.89-2.93 (5H, m), 3.12 (1H, m), 3.95 (1H, br d), 4.72-4.85 (2H, m), 7.04-7.14 (5H, m), 7.30-7.31 (2H, m).

実施例 213

7-[(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブテニル]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化 303】



- 2.08 (4 H, m), 2.43 (2 H, t like), 2.61 - 2.65(2 H, m), 2.94 - 3.04 (9 H, m), 3.63 (2 H, s), 7.09 - 7.36 (10 H, m), 7.71 - 7.75 (2 H, m).

melting point : 99-100 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -hexane)

Working Example 2 12

4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanol

【Chemical Formula 3 02】

4 it acquires with Working Example 30 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanone adding sodium borohydride (81 mg , 2.14 mmol) to methanol (20 ml) suspension of (0.50 g, 1.07 mmol) , 30 min it agitated with the room temperature .

reaction solution under vacuum was concentrated, residue was distributedwith ethylacetate - water.

You washed ethyl acetate layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Removing solvent under vacuum , it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹ H-nmr (CDCl₃) δ: 1.02 (6 H, d, J = 6.6Hz), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 1.85 - 1.91 (2 H, br m), 2.05 - 2.17(2 H, m), 2.54 (2 H, t like), 2.66 - 2.78 (6 H, m), 2.89 - 2.93 (5 H, m), 3.12 (1 H, m), 3.95 (1 H, br d), 4.72 -4.85 (2 H, m), 7.04 - 7.14 (5 H, m), 7.30 - 7.31 (2 H, m).

Working Example 2 13

7 - [(E) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 4 -oxo -1- butenyl] - 3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine acetate

【Chemical Formula 3 03】

実施例 212 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール (0.14g, 0.30 mmol)および p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.03g, 0.16mmol)のトルエン (10 mL)溶液を 24 時間加熱還流した。

反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、表題化合物のフリー塩基体 0.09 gを無色非晶状粉末として得た。

得られた粉末を酢酸エチルに溶解し、氷冷下に 4N 塩酸-酢酸エチルで処理して、表題化合物 0.04 g を無色非晶状粉末として得た。

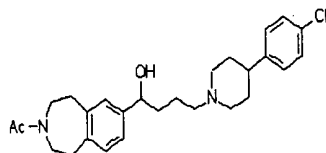
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.50-1.71 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.57-2.72 (6H, m), 2.87-3.00 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.34 (2H, d, J = 6.2Hz), 4.01-4.07 (1H, br d like), 4.78-4.85 (1H, br d like), 6.26-6.37 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.05-7.29 (7H, m).

【0253】

実施例 214

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノール

【化 304】



実施例 33 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノールを用いて、実施例 212 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.27 (14H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 3.47-3.82 (4H, m), 4.64 (1H, brd, J = 5.4Hz), 7.05-7.30 (7H, m).

4 it acquires with Working Example 2 12 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 - (3 -isopropyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 -oxo -1- butanol (0.14 g, 0.30 mmol) and toluene (10 ml) solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.03 g, 0.16 mmol) was done 24 hour heating and refluxing .

Under vacuum it concentrated reaction solution , refining residue which isacquired with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1), it acquired free base body 0.09 g of title compound as colorless amorphous condition powder .

It melted powder which it acquires in ethylacetate , in under ice cooling treated with 4 Nhydrochloric acid -ethylacetate , it acquired title compound 0.04 g as colorless amorphous condition powder .

¹ H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.02 (6 H, d, J = 6.6Hz), 1.50 - 1.71 (2 H, m), 1.86 - 1.92 (2 H, m), 2.57 - 2.72(6 H, m), 2.87 - 3.00 (5 H, m), 2.64 (1 H, m), 3.34 (2 H, d, J = 6.2Hz), 4.01 - 4.07 (1 H, br dl like), 4.78 - 4.85 (1 H, br dl like),6.26 - 6.37 (1 H, m), 6.46 (1 H, d, J = 16.2Hz), 7.05 - 7.29 (7 H, m).

【0253】

Working Example 2 14

1 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - 1 -butanol

【Chemical Formula 3 04】

By doing operation of being similar to Working Example 2 12 1 it acquireswith Working Example 33 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - making use of 1 -butanone , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.50 - 2.27 (14 H, m), 2.42 - 2.60 (3 H, m), 2.85 - 2.97 (4 H, m), 3.01 - 3.10 (1 H, m), 3.23 - 3.32 (1 H, m), 3.47 - 3.82 (4 H, m), 4.64 (1 H, brd, J = 5.4Hz), 7.05 - 7.30 (7 H, m).

融点: 113-114 °C

melting point : 113-114 *

(結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

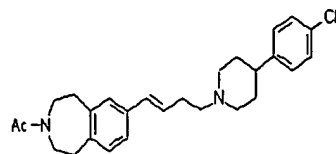
(crystallization solvent : diethyl ether)

実施例215

Working Example 2 15

ジニル]-1-ブテニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

dinyl]-1- butenyl]-2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine



【化 305】

【Chemical Formula 3 05】

実施例 214 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノールを用いて、実施例 213 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.90 (4H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.39-2.58 (5H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 6.13-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.03-7.20 (5H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

By doing operation of being similar to Working Example 2 13 1 it acquires with Working Example 2 14 - (3 -acetyl -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl) - 4 - [4 - (4 -chlorophenyl) - 1 -bipyridinyl] - making use of 1 -butanol , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.57 - 1.90 (4 H, m), 2.04 - 2.17 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.39 - 2.58 (5 H, m), 2.84 - 2.95 (4 H, m), 3.05 - 3.15 (2 H, m), 3.52 - 3.61 (2 H, m), 3.68 - 3.77 (2 H, m), 6.13 - 6.27 (1 H, m), 6.39 (1 H, d, J = 15.7Hz), 7.03 - 7.20 (5 H, m), 7.23 - 7.30 (2 H, m).

融点: 153-155 °C

(結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

melting point : 153-155 *

(crystallization solvent : diethyl ether)

実施例216

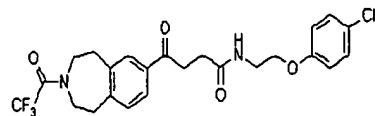
Working Example 2 16

リフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

jp9 fluoro acetyl) -2, 3, 4, 5-tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl]butane amide

【化 306】

【Chemical Formula 3 06】



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例 26 で得た 2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより表題化合物を油状物として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 12 4 -oxo -4- where it acquires with Reference Example 16 [3 - (trifluoroacetyl) - 2, 3, 4 and 5 -tetrahydro -1H-3- benz azepine -7-yl] butanoic acid and 2 it acquires with Reference Example 26- making use of (4 -chlorophenoxy) ethylamine , it acquired title compound as oil .

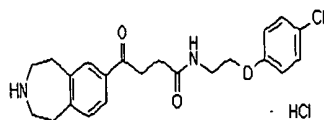
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.02 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.78 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.24 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.78 (2H, m).

【0254】

実施例 217

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化 307】



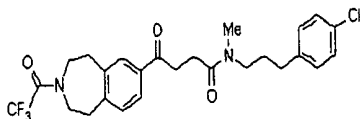
実施例 216 で得た N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 2.02 (1H, m), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (8H, m), 3.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.31 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.70 (2H, m).

実施例 218

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化 308】



3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン (1.69 g, 9.96 mmol) と 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.811 ml, 10.0 mmol) をギ酸 (10 ml) 中、100 deg C で 7 時間加熱撹拌した。

得られる混合液を室温に冷却後、ギ酸を留去し、8N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水硫酸

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.65 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.02 (4 H, m), 3.32 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 - 3.69 (4 H, m), 3.78 (2 H, m), 3.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 6.24 (1 H, m), 6.81 (2 H, m), 7.22 - 7.28 (3 H, m), 7.78 (2 H, m).

【0254】

Working Example 2 17

N-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-4-oxo-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide acetate

【Chemical Formula 3 07】

By doing operation of being similar to Working Example 13 N- which is acquired with Working Example 2 16 [2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-4-oxo-4- making use of [3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]butane amide, it acquired title compound as amorphous condition powder.

¹H-nmr (CDCl₃, free base) δ: 2.02 (1 H, m), 2.65 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (8 H, m), 3.33 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2 H, m), 3.97 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 6.31 (1 H, m), 6.81 (2 H, m), 7.16 - 7.27 (3 H, m), 7.70 (2 H, m).

Working Example 2 18

N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-N-methyl-4-oxo-4-[3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl]butane amide

【Chemical Formula 3 08】

3-(4-chlorophenyl)propyl amine (1.69 g, 9.96 mmol) with 37% formaldehyde aqueous solution (0.811 ml, 10.0 mmol) in formic acid (10 ml), 7 hours heat and stir was done with 100 deg C.

mixed solution which is acquired after cooling, it removed formic acid in the room temperature, it made alkalinity including 8 N sodium hydroxide water solution, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated aqueous NaCl

マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下に留去して得られた残渣、参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸 (3.4 g, 9.96 mmol) とトリエチルアミン (1.39 ml, 9.96 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中室温で 30 分攪拌し、0 deg C に冷却後、シアノリン酸ジエチル (1.51 ml, 9.96 mmol) を加えた。

得られる混合液を 1 時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

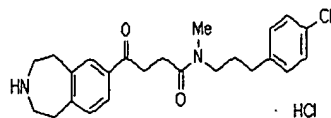
溶媒を減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、表題化合物 1.44 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.05 (7H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.77-3.79 (4H, m), 7.10-7.33 (5H, m), 7.76 (2H, m).

実施例 219

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化 309】



実施例 218 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.76-2.05 (3H, m), 2.51-2.68 (6H, m), 3.00 (7H, m), 3.24-3.41 (4H, m), 3.90 (2H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.76 (2H, m).

【0255】

実施例 220

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-オン

solution, dried with anhydrous magnesium sulfate.

Removing solvent under vacuum, 4-oxo-4- where it acquires with residue, Reference Example 16 which it acquires [3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-8-yl] butanoic acid (3.4 g, 9.96 mmol) with being dimethylformamide (5 ml) middle chamber warm, 30 minutes it agitated triethylamine (1.39 ml, 9.96 mmol), after cooling, added diethyl cyanophosphate (1.51 ml, 9.96 mmol) to 0 deg C.

1 hour after agitating, you poured mixed solution which is acquired to the water, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated aqueous NaCl solution, dried with anhydrous magnesium sulfate.

After removing solvent under vacuum, it refined with silica gel column chromatography (developing solvent; ethylacetate:hexane=1:1), it acquired title compound 1.44 g as oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.86 (2 H, m), 2.57 - 2.80 (4 H, m), 3.05 (7 H, m), 3.30 - 3.36 (4 H, m), 3.77 - 3.79 (4 H, m), 7.10 - 7.33 (5 H, m), 7.76 (2 H, m).

Working Example 2 19

N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-N-methyl-4-oxo-4-(2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl)butane amide acetate

【Chemical Formula 3 09】

By doing operation of being similar to Working Example 13 N- which is acquired with Working Example 2 18 [3-(4-chlorophenyl)propyl]-N-methyl-4-oxo-4- making use of [3-(trifluoroacetyl)-2,3,4 and 5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-yl] butane amide, it acquired title compound as amorphous condition powder.

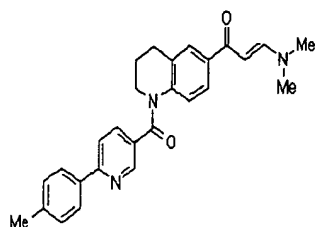
¹H-nmr (CDCl₃, free base); δ: 1.76 - 2.05 (3 H, m), 2.51 - 2.68 (6 H, m), 3.00 (7 H, m), 3.24 - 3.41 (4 H, m), 3.90 (2 H, m), 7.07 - 7.30 (5 H, m), 7.76 (2 H, m).

【0255】

Working Example 2 20

(E)-3-(dimethylamino)-1-[1-[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinolinyl]-2-propene-1-on

【化 310】



1) 6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンと6-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を用いて、参考例5と同様の操作を行うことにより、1-[[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.93 (2H, dd, J=6.3 and 6.6Hz), 3.83 (2H, dd, J=6.1 and 6.3Hz), 7.00 (1H, d, J=9.3Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.5 and 8.3Hz), 7.83 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.3Hz), 8.01 (2H, d, J=8.1Hz), 8.59 (1H, m).

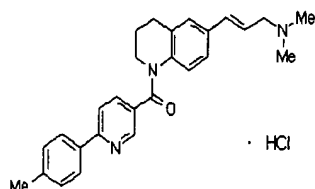
2) 上記1)で得た1-[[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを用いて、参考例6と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (2H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.35 (3H, s), 2.87 (3H, br s), 2.91 (2H, t, J=6.3Hz), 3.11 (3H, br s), 3.83 (2H, t, J=6.3Hz), 5.78 (1H, d, J=12.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=12.5Hz), 7.80 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m).

実施例 221

(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩

【化 311】



実施例 220 で得た(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-

【Chemical Formula 3 10】

1) 6-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 6-(4-methylphenyl) nicotinic acid, by doing the operation of being similar to Reference Example 5, 1 - it acquired 1 - [[6 - (4-methylphenyl) - 3-pyridinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] ethanone as pale yellow powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆) ;de: 2.00 (2 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.49 (3 H, s), 2.93 (2 H, dd, J=6.3 and 6.6Hz), 3.83 (2 H, dd, J=6.1 and 6.3Hz), 7.00 (1 H, d, J=9.3Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1 H, dd, J=1.5 and 8.3Hz), 7.83 (2 H, m), 7.95 (1 H, d, J=8.3Hz), 8.01 (2 H, d, J=8.1Hz), 8.59 (1 H, m).

2) Description above 1) By doing operation of being similar to Reference Example 6 so 1 it acquires - making use of [1 - [[6 - (4-methylphenyl) - 3-pyridinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4-tetrahydro -6-quinolinyl] ethanone, it acquired title compound as pale yellow crystal .

¹H-nmr (DMSO -d₆) ;de: 2.00 (2 H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.35 (3 H, s), 2.87 (3 H, br s), 2.91 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.11 (3 H, br s), 3.83 (2 H, t, J=6.3Hz), 5.78 (1 H, d, J=12.5Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1 H, d, J=12.5Hz), 7.80 (3 H, m), 7.94 (1 H, d, J=8.3Hz), 8.00 (2 H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1 H, m).

Working Example 2 21

(E) -N, N- dimethyl -3- [1 - [[6 - (4-methylphenyl) - 3-pyridinyl] carbonyl] - 1, 2, 3 and 4-tetrahydro -6-quinolinyl] - 2-propene-1- amine acetate

【Chemical Formula 3 11】

By sequential doing operation of being similar to Working Example 4 and the Working Example 5 it acquired with Working Example 2 20 (E) - 3 - (dimethylamino) - 1 - [1 -

プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

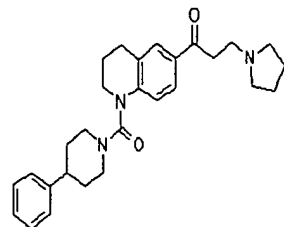
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 3.00 (2H, m), 3.79 (2H, t, J= 6.3Hz), 5.66 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m), 10.42 (1H, br s).

【0256】

実施例 222

1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノン

【化 312】



参考例 28 で得た 1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて、参考例 7 および参考例 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.56 (4H, m), 2.69 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 2.91 (2H, m), 3.14 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 3.64 (2H, t, J=5.8Hz), 4.05 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.73 (2H, m).

実施例 223

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化 313】

[[6-(4-methylphenyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinolyl]-making use of 2-propene-1-ol, it acquired title compound as yellow crystal.

¹H-nmr (DMSO-d₆) δ: 1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 3.00 (2H, m), 3.79 (2H, t, J= 6.3Hz), 5.66 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m), 10.42 (1H, br s).

【0256】

Working Example 222

1-[1-[(4-phenyl-1-bipyridinyl)carbonyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-6-quinolyl]-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone

【Chemical Formula 312】

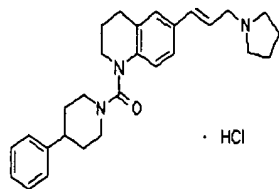
By sequential doing operation of being similar to Reference Example 7 and the Reference Example 8 it acquires with Reference Example 28 - [(4-phenyl-1-bipyridinyl)carbonyl]-making use of 1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline, it acquired title compound as colorless liquid.

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.56 (4H, m), 2.69 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 2.91 (2H, m), 3.14 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 3.64 (2H, t, J=5.8Hz), 4.05 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.73 (2H, m).

Working Example 223

1-[(4-phenyl-1-bipyridinyl)carbonyl]-6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline acetate

【Chemical Formula 313】



実施例 222 で得た 1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を黄色非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.88 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.00 (2H, m), 6.32 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=15.8Hz), 7.14-7.33 (8H, m), 12.54 (1H, br s).

【0257】

By sequential doing operation of being similar to Working Example 4 and the Working Example 5 1 it acquires with Working Example 2 22 - [1 - [(4 -phenyl -1- bipyridinyl) carbonyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -6-quinolinyl] - 3 - (1 -pyrrolidinyl) - making use of 1-propanone , it acquired title compound as yellow amorphous condition powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆); de: 1.70 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.97 (2 H, m), 2.07 (2 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.68 (1 H, m), 2.79 (2 H, m), 2.88 (4 H, m), 3.64 (2 H, m), 3.72 (2 H, m), 3.78 (2 H, m), 4.00 (2 H, m), 6.32 (1 H, m), 6.82 (1 H, d, J=15.8Hz), 7.14 - 7.33 (8 H, m), 12.54 (1 H, br s).

【0257】

製剤例 1			
Formulation Example 1			
(1) 実施例 1 で得られた化合物			50mg
compound which is acquired with (1) Working Example 1			50 mg
(2) ラクトース			34mg
(2) lactose			34 mg
(3) トウモロコシ澱粉			10. 6mg
(3) corn starch			10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)			5mg
(4) corn starch (seaweed sheet)			5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム			0. 4mg
(5) magnesium stearate			0.4 Mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム			20mg
(6) calcium carboxymethyl cellulose			20 mg

	計	20mg
	Meter	20 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

製剤例2			
Formulation Example 2			
(1)実施例5で得られた化合物			50mg
compound which is acquired with (1) Working Example 5			50 mg
(2)ラクトース			34mg
(2) lactose			34 mg
(3)トウモロコシ澱粉			10. 6mg
(3) corn starch			10.6 mg
(4)トウモロコシ澱粉(のり状)			5mg
(4) corn starch (seaweed sheet)			5 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム			0. 4mg
(5) magnesium stearate			0.4 Mg
(6)カルボキシメチルセルロースカルシウム			20mg
(6) calcium carboxymethyl cellulose			20 mg
	計		20mg
	Meter		20 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

【0258】

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA(クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反

[0258]

With PCR method which uses Reference Example 1- 1 rat brain derived cDNA amplifying of rat SLC-1 receptor cDNA

It designated rat brain derivative poly (A)
⁺RNA (Clontech corporation) as template ,

応を行なった。

逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。

次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号:1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C・60 秒の加熱の後、94 deg C・60 秒、60 deg C・30 秒、72 deg C・150 秒のサイクルを 35 回繰り返して、最後に 72 deg C で 10 分間反応させた。

増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0259】

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。

これをエシエリヒア コリ(Escherichia coli)XL-1 Blue(ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 E. coli XL-1 Blue/

itreacted reverse transcription making use of random primer .

As for reverse transcription reaction, reagent of [takara] RNA PCR ver. 2kit was used.

Next it used this reverse transcription product as template , it did amplifying with PCR method making use of synthetic DNA primer of Sequence Number :1 and 2 .

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein , it constructed synthetic DNA primer , but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I is recognized in 5 ' end of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3 ' end to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5 ' end and 3 ' end .

As for composition of reaction mixture , with cDNA template 5 μ l , synthetic DNA primer each 0.4 μ M , 0.25 mM dNTPs , pfu (Stratagene corporation) DNA polymerase 0.5 μ l and buffer which belongs to enzyme , the entire reacted amount made 50 μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C*60second , cycle of 94 deg C*60second , 60 deg C*30second , 72 deg C*150second 35 repetition, 10 min reacted lastly with 72 deg C making use of the thermocycler (Perkin Elmer) .

You verified amplification product , 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

[0259]

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 2 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 1 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR

-ScriptTM Amp SK (+) cloning kit (Stratagene corporation), DNA which recovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK (+) .

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) XL-1 Blue (Stratagene) , transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LB agar culture medium which includes the ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch, acquired transformed host E. coli XL-1

ラット SLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 miniprep(キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC-1 タンパク質(配列番号:3)をコードする cDNA 配列(Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した(配列番号:4)。

【0260】

参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 SalI および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H(Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド)に加え、T4 ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1 を構築した。

pAKKO- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5(トーマーヨーボー)を培養後、PlasmidMidi Kit(キアゲン社)を用いて pAKKO- SLC-1 のプラスミド

Blue/rat SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LB culture medium which includes ampicillin, plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 miniprep ([kiagen] corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted for deciding nucleotide sequence, making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

Arrangement of 3 clone which it acquires is analyzed and Sal I recognition sequence adds rat SLC-1 protein (Sequence Number :3) where all arrangement is reported to 5' end of cDNA sequence (Lakaye, B. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) which code is done, you verified that it agrees with gene sequence which Spe I recognition sequence adds to 3' end (Sequence Number :4).

【0260】

Production of Reference Example 1- 3 rat SLC-1 revelation CHO cell

total length amino acid sequence of SLC-1 of rat brain derivation where arrangement was verified with Reference Example 1- 2 code is done, it manufactured plasmid with plasmid where gene which Sal I recognition sequence adds to 5' end, in addition adds Spe I recognition sequence to 3' end is introduced making use of the Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E. coli which transformation is done cut off with restriction enzyme SalI and Spe I cut insert portion.

After electrophoresis, from agarose gel it cut insert DNA with razor blade, next did flaking, phenol extraction, phenol-chloroform extraction, ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO- SLC-1 was constructed.

plasmid DNA of pAKKO- SLC-1 was manufactured E. coli DH5 ([tooyoo boo]) which transformation is done after culture, making use of PlasmidMidi Kit ([kiagen])

DNA を調製した。

これを CellPfect Transfection Kit(アマシヤムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10%ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。

【0261】

参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択

参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クローンの全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate(アマシヤムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。

CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 35 S ラベルした配列番号:5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

【0262】

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library

corporation) with pAKKO- SLC-1.

Following this to protocol of attachment making use of CellPfect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻ cell .

DNA of 10 μ g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate , $5 \times 10^{5-6}$ or $1 \times 10^{6-7}$ was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr⁻ cell seed are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM; α culture medium which includes 10% fetal calf serum , culture it did with nucleic acid uncontained MEM; α culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media .

colony 56 clone of transformed cell which is a SLC-1 revelation CHO cell which multiplies in selective media was selected.

【0261】

Selection of CHO/ SLC-1 cell line where amount of expression of Reference Example 1- 4 total length rat SLC-1 receptor protein mRNA is high

Following amount of expression of total length rat SLC-1 receptor protein mRNA of CHO/ SLC-1 strain 56 clone which is established with Reference Example 1- 3 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

$2.5 \times 10^{4-5}$ seed at a time doing each clone of CHO/ SLC-1 strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin .

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell , hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :5 which the 35 S label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of 3 clone where mRNA expression quantity is high, the especially clone number 44 was used mainly.

【0262】

Isolation of plasmid which includes Reference Example 1- 5 human SLC-1 cDNA

Following human embryo brain derived cDNA library

(SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL 社) を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社) のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。

反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library 4 μg を 95 deg C で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37 deg C で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。

ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社) を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr. らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号: 7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1011-1028 に相当) 50 ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

【0263】

参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™ DH10B™ Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli. DH10B/hSLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を精製した。

(SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL corporation), to manual of Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL corporation), it manufactured single strand human embryo brain derived cDNA library after inserting nick in DNA making use of the phage F1 endonuclease, by digestion doing with Escherichia coli exonuclease III.

biotin-14-dCTP was added to 3' end of synthetic oligonucleotide (To 1434 - 1451 of accession No. U71092 equal) of Sequence Number : 6 which is produced on basis of report of Kolakowski Jr. and others (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) making use of terminal Deoxynucleotidyl Transferase, biotin conversion oligonucleotide was manufactured.

You followed composition, reaction time of reaction mixture manual.

With 95 deg C 1 min temperature-holding after doing, quench it did single strand human embryo brain derived cDNA library 4 μg on ice, with 37 deg C hybridize it did with 1 hour, attachment hybridization buffer including biotin conversion oligonucleotide 20 ng.

Including [streptavidinbeads], making use of MAGNA-SEP Magnetic particle Separator (GIBCOBRL corporation), it isolated single strand human embryo brain derived cDNA which hybridize is done in biotin conversion oligonucleotide, following to manual synthetic oligonucleotide of Sequence Number : 7 which is produced on basis of thereport (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) of Kolakowski Jr. and others (To 1011 - 1028 of accession No. U71092 equal) with 50 ng as primer, its synthesized complementary chain, made double strand plasmid.

【0263】

Reference Example 1- 6 decision of nucleotide sequence of plasmid which includes human SLC-1 cDNA which is isolated

Introducing plasmid which is acquired with Reference Example 1- 5 into ELECTROMAX™ DH10B™ cells with electroporation method, transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LB agar culture medium which includes ampicillin and X-gal the sterilization it does only clone which displays white * picking with Yang branch, it separated, acquired transformed host E. coli. DH10B/h SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LB culture medium which includes ampicillin, plasmid DNA was refined making use of QIA prep8 mini prep (Qiagen)

を用いてプラスミド DNA を精製した。

塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

その結果、配列番号:8 に示す配列が得られた。

ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列(配列番号:9)は、Lakaye らの報告(Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number:Z86090)をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定されていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。

この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 を IFO および NIBH に寄託した。

【0264】

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1cDNA の増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号:10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。

前者の増幅 DNA をヒト SLC-1(S)と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1(L)と命名した。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

ヒト SLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属

corporation)。

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted for the base sequence determination, making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

As a result, arrangement which is shown in Sequence Number :8 acquired.

nucleotide sequence which is acquired here as for amino acid sequence (Sequence Number :9) which code is done, with human chromosomal DNA arrangement (accession number:Z86090) which includes arrangement of human SLC-1 in report (Lakaye, B. et al. (1998) Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), vol. 1401, pp. 216-220) of Lakaye and others, as origin differs from human SLC-1 amino acid sequence which is presumed as arrangement which the analogy is done from rat SLC-1, Presumption arrangement furthermore ATG which is a start codon in 69 and 64 amino acid upstream on mRNA, fact that it exists has been shown.

With plasmid which includes DNA which this arrangement the code is done transformed host Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 deposit was done in IFO and NIBH.

[0264]

With PCR method which uses Reference Example 1- 7 human embryo brain derived cDNA amplifying of human SLC-1cDNA

plasmid which includes human SLC-1DNA sequence which cloning is done was designated as template with gene trap method, amplifying was done respectively with PCR method making use of synthetic DNA primer of synthetic DNA primer and Sequence Number :12 and 13 of Sequence Number :10 and 11.

amplifying DNA of former human SLC-1 (S) with, amplifying DNA of the latter the human SLC-1 (L) with it designated.

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein, it constructed synthetic DNA primer, but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I is recognized in 5' end of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3' end to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5' end and 3' end.

As for composition of reaction mixture of human SLC-1 (S) amplifying, with plasmid template 5 μ l, synthetic DNA primer each 0.4 μ M, 0.2 mM dNTPs, pfu DNA polymerase 0.5 μ l which include human SLC-1DNA

のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 deg C \cdot 60 秒の加熱の後、94 deg C \cdot 60 秒、57 deg C \cdot 60 秒、72 deg C \cdot 150 秒のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C \cdot 10 分保温した。

また、ヒト SLC-1(L) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 deg C \cdot 60 秒の加熱の後、94 deg C \cdot 60 秒、60 deg C \cdot 60 秒、72 deg C \cdot 3 分のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C \cdot 10 分保温した。

増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0265】

参考例 1-8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-ScriptTM Amp SK(\cap) クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(\cap) へサブクローニングした。

これをエシェリヒア コリ (Escherichia coli) DH5 α competent cell (トーマーヨーボー) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S) の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1 (S) とヒト SLC-1 (L) の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1 (L) を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を調製した。

sequence and buffer which belongs to enzyme , entire reacted amount made 50; μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C \cdot 60second , 25 repetition, 72 deg C \cdot 10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C \cdot 60second , 57 deg C \cdot 60second , 72 deg C \cdot 150second lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer) .

In addition, as for composition of reaction mixture of human SLC-1 (L) amplifying , with plasmid template 5 ; μ l , synthetic DNA primer each 0.4; μ M , 0.2 mM dNTPs , pfu DNA polymerase 0.5 ; μ l which include human SLC-1DNA sequence and buffer which belongs to enzyme , entire reacted amount made 50; μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C \cdot 60second , 25 repetition, 72 deg C \cdot 10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C \cdot 60second , 60 deg C \cdot 60second , 72 deg C \cdot 3 min lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer) .

You verified amplification product , 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

【0265】

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 8 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 7 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR -ScriptTM Amp SK (\cap) cloning kit (Stratagene corporation), DNA which recovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK (\cap) .

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) DH5; α competent cell ([tooyooboo]) , transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LB agar culture medium which includes ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch, transformed host E. coli DH5; α / h SLC-1 of human SLC-1 (S) (S) with acquired transformed host E. coli DH5; α / h SLC-1 (L) of human SLC-1 (L) .

Individual clone overnight culture was done with LB culture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 mini prep ([kiagen]

を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:10および11の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:14)およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:15)にそれぞれ一致した。

【0266】

参考例 1-9 ヒト SLC-1(S)発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L)発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1(S)と、ヒト SLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H(Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド)に加え、T4 ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO-hSLC-1(S)と pAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)および pAKKO-hSLC-1(L)で形質転換した E. coli DH5 α (トーマス・ボー)を培養後、Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いて pAKKO-hSLC-1(S)と pAKKO-hSLC-1(L)のプラスミド DNA を調製した。

これを CellPect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted fordeciding nucleotide sequence , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

Arrangement of clone which it acquires agreed to DNA sequence (Sequence Number :15)which amplifying it should you do respectively with synthetic DNA primer of the Sequence Number :12 and 13 with DNA sequence which amplifying it should you do (Sequence Number :14) and human SLC-1 gene as template with synthetic DNA primer of Sequence Number :10 and 11 with the human SLC-1 gene as template .

【0266】

Production of Reference Example 1- 9 human SLC-1 (S) revelation CHOcell and human SLC-1 (L) revelation CHOcell

It manufactured plasmid human SLC-1 where arrangement was verified with Reference Example 1- 8 (S) with, with plasmid where human SLC-1 (L) is introduced making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E. coli which transformation is done cut off with restriction enzyme Sal I and and Spe I cut insert portion .

After electrophoresis , from agarose gel it cut insert DNA with razor blade , next did flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO-hSLC-1 (S) with pAKKO-hSLC-1 (L) was constructed.

pAKKO-hSLC-1 (S) with plasmid DNA of pAKKO-hSLC-1 (L) was manufactured pAKKO-hSLC-1 (S) and E. coli DH5 α ([tooyooboo]) which transformation is done after culture , making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) with pAKKO-hSLC-1 (L) .

Following this to protocol of attachment making use of CellPect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻ cell .

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10%ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくるヒト SLC-1(S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1(L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

【0267】

参考例 1-10 ヒト SLC-1(S)およびヒト SLC-1(L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例 1-9 で樹立された CHO/hSLC-1(S)株 56 クローンおよび CHO/hSLC-1(L)株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。

CHO/hSLC-1(S)株および CHO/hSLC-1(L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 35 S ラベルした配列番号:16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 7 クローンの中から、特にクローン番号 57 を主に用いた。

【0268】

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1-10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1-4 で得られたラッ

DNA of 10; μ g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate, $5 \times 10^{5-6}$ or $1 \times 10^{6-7}$ was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr cell seed are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM; α culture medium which includes 10% fetal calf serum, culture it did with nucleic acid uncontained MEM; α culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media.

colony 61 clone of transformed cell which is a colony 56 clone and a human SLC-1 (L) gene introduction CHO cell of the transformed cell which is a human SLC-1 (S) gene introduction CHO cell which multiplies in selective media was selected.

【0267】

Reference Example 1- 10 human SLC-1 (S) and selection of gene introduction cell line where amount of expression of human SLC-1 (L) mRNA is high

Following amount of expression of mRNA of CHO/h SLC-1 (S) strain 56 clone and CHO/h SLC-1 (L) strain 61 clone which are established with Reference Example 1- 9 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

$2.5 \times 10^{4-6}$ seed at a time doing each clone of CHO/h SLC-1 (S) strain and CHO/h SLC-1 (L) strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin.

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell, hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :16 which the 35 S label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of mRNA departure amount of expression high 7 [kuroon], especially [kuroon] turn number 7 was used mainly.

【0268】

Measurement of antagonist activity which uses GTP γ S binding assay of Working Example 1 compound being tested

membrane fraction was manufactured making use of human SLC-1 revelation CHO cell clone 57 which is acquired with

ト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。

5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。

細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。

400 × g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000 × g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。

この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100mM NaCl、1 μM GDP(グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000 × g で 1 時間遠心した。

沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80 °C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。

ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μl、および [³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 μl を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度:20 μg/ml、[³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio)triphosphate 終濃度:0.33nM)。

この反応液を 25 deg C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl 緩衝液 pH7.5)300 μl で 3 回洗浄した。

グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物と MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放

Reference Example 1- 10 and rat SLC-1 revelation CHOcell clone 44 which is acquired with Reference Example 1- 4, with method below.

Floating, centrifugation it did human, and rat SLC-1 revelation CHOcell (1×10^8) in phosphate buffered saline (pH 7.4) which adds 5 mM EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid).

10 ml it added homogenate buffer (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) to pellet of cell, homogenate it did making use of Polytron homogenizer.

15 min centrifugation doing with 400 X g, furthermore 1 hour centrifugation it did supernatant which it acquires with 100,000 X g, acquired precipitate of membrane fraction.

Suspension it did this precipitate in assay buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 1 mM EDTA, 0.1 % BSA (bovine blood serum albumin), 10 mM MgCl₂, 100mM NaCl, 1 μM GDP (guanosine 5'-diphosphate), 0.25 mM PMSF (phenylmethyl sulfonyl fluoride), 1 mg/ml pepstatin, 20 mg/ml leupeptin, 10mg/ml phosphoramidon] of 2 ml, 1 hour centrifugation did with 100,000 X g.

Suspension it did membrane fraction which recovers as precipitate again in assay buffer of 20 ml, after aliquot - 80 °C with retained, everytime of use thawing did and used.

As follows it executed measurement of antagonist activity of compound being tested.

aliquot after doing SLC-1 revelation CHO plasma membrane fraction 171 μl which is diluted in 96-hole plate, with assay buffer of polypropylene, compound being tested solution 2 μl, which is diluted in 3×10^{-10} M MCH 2 μl, various concentration which are diluted with DMSO solution and [³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate (Daiichi Pure Chemicals Co. Ltd. (DB 69-059-3439) supplied) 25 μl were added, respectively (plasma membrane final concentration: 20 μg/ml, [³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate final concentration: 0.33nM).

While 1 hour, agitating this reaction mixture with 25 deg C, after reacting, the suction filtration it did making use of glass filter (GF-C), furthermore wash liquid (50 mM Tris-HCl buffer pH 7.5) the thrice washed with 300 μl.

liquid scintillator 50 ml was added in glass filter, radioactivity which remains was measured with liquid scintillation counter.

binding inhibition rate (%) = (When adding compound and MCH, when adding radioactivity -DMSO solution,

射活性)/(MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放射活性) $\times 100$ として、結合阻害率(%)から化合物の IC_{50} 値を算出した。

【0269】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC_{50} 値: μM)
実施例 1	0. 3
実施例 5	0. 0 2

【0270】

【発明の効果】

化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')およびそれらの塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0271】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B01176

<150> JP 2001-116219

<151> 2001-04-13

<150> JP 2000-148647

<151> 2000-05-16

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

gtcgacatgg

atctgcaaac

ctcgttgctg

tg

32

<210> 2

<211> 32

radioactivity) / as (When adding MCH , when adding radioactivity -DMSO solution , radioactivity) $\times 100$, IC_{50} value of compound was calculated from binding inhibition rate (%).

[0269]

Result is shown below.

[0270]

[Effects of the Invention]

compound (I), (I'), (I''), (I''') and those salt have had MCH receptor antagonist action which is superior, it is useful as obesity or other prevention and treatment agent .

[0271]

[SEQUENCE LISTING]

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

actagttcag	gtgcctttgc	tttctgtcct	ct	32
------------	------------	------------	----	----

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400>

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly
			35				40					45			
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala
	50					55					60				
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile
65				70					75						80
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met
			85					90						95	
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly
			100					105					110		
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe
		115					120					125			
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala
	130					135					140				

Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala
145					150					155					160
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr
				165					170					175	
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val
			180					185					190		
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe
		195					200					205			
Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Ile
	210					215					220				
Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Lys	Ile	Leu	Gln	Arg	Met	Thr	Ser	Ser	Val	Ala
225					230					235					240
Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr	Lys	Arg	Val	Thr	Arg
				245					250					255	
Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val	Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr
			260					265					270		
Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Arg	Pro	Thr	Leu	Thr
		275					280					285			
Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser
	290					295					300				
Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	Glu	Thr	Phe	Arg	Lys
305					310					315					320
Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln	Gly	Gln	Leu	Arg	Thr
				325					330					335	
Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg	Thr	Glu	Ser	Lys	Gly
			340					345					350		
Thr															

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400>

gtcgacatgg	atctgcaaac	ctcgttgctg	tccactggcc	ccaatgccag	caacatctcc	60
gatggccagg	ataatctcac	attgccgggg	tcacctctc	gcacagggag	tgtctctac	120
atcaacatca	ttatgccttc	cgtgttggt	accatctgtc	tcctgggcat	cgtgggaaac	180
tccacggcca	tccttgctgt	ggatgaagaag	tccaagctac	actgggtgcag	caacgtcccc	240
gacatcttca	tcatcaacct	ctctgtggtg	gatctgctct	tcctgctggg	catgcctttc	300
atgatccacc	agctcatggg	gaacggcgctc	tggcacttg	gggaaacct	gtgcaccctc	360
atcacagcca	tggacgcaa	cagtcatgtc	actagcacct	acatctgac	tgccatgacc	420
attgaccgct	acttgccac	cgtccacccc	atctctcca	ccaagtccg	gaagccctcc	480
atggccaccc	tggatgatctg	cctcctgtgg	gcgctctct	tcatcagtat	caccctgtg	540
tggctctacg	ccaggtcat	tcccttcca	gggggtgctg	tgggctgtgg	catccgctg	600
ccaaaccggg	acactgacct	ctactgttc	actctgtacc	agttttcct	ggccttgcc	660
ctccggttg	tggcattac	cggcgcatc	gtgaaaatac	tacagcgcat	gacgtcttcg	720
gtggccccag	cctccaacg	cagcatccgg	cttcggacaa	agagggtgac	ccgcacggcc	780
attgccatct	gtctggtctt	ctttgtgtgc	tgggcaccct	actatgtgct	gcagctgacc	840
cagctgtcca	tcagcgccc	gaccctcacg	tttgtctact	tgtacaacgc	ggccatcagc	900
ttgggctatg	ctaacagctg	cctgaacccc	tttgtgtaca	tagtgctctg	tgagaccttt	960
cgaaaacgct	tgggtgtgtc	agtgaagcct	gcagcccagg	ggcagctccg	cacggtcagc	1020
aacgctcaga	cagctgatga	ggagaggaca	gaaagcaaag	gcacctgaac	tagt	1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400>

gcgaauuggg	uaccgggccc	ccccucgagg	ucgacggauu	cgauaagcuu	gauaucgaau	60
------------	------------	------------	------------	------------	------------	----

uccugcagcc	cgggggaucc	gcccacuagu	ucaggugccu	uugcuuucug	uccucuccuc	120
aucagcuguc	ugagcguugc	ugaccgugcg	gagcugcccc	ugggcugcag	gcuucacuga	180
caacaccaag	cguuuucgaa	aggucucaca	gagcacuaug	uacacaaagg	gguucaggca	240
gcuguuagca	uagccaagc	ug				262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

caacagctgc		ctcaaccc		18
------------	--	----------	--	----

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

cctggtgatc		tgctctct		18
------------	--	----------	--	----

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400>

tagtgatgt	cagtgggagc	catgaagaag	ggagtgggga	gggcagtgg	gcttgaggc	60
ggcagcggct	gccaggctac	ggaggaagac	cccctccca	actgcggggc	ttgcgtccg	120
ggacaagggt	gcaggcgctg	gaggctgccg	cagcctgcgt	gggtggaggg	gagctcagct	180
cgttgtggg	agcaggcgac	cggcactggc	tggatggacc	tggaagcctc	gctgtgccc	240
actggtccca	acgccagcaa	cacctctgat	ggccccgata	acctcacttc	ggcaggatca	300
cctctcgca	cggggagcat	ctctacatc	aacatcatca	tgcttcgggt	gttcggcacc	360

atctgcctcc	tgggcatcat	cgggaactcc	acggatcatct	tcgcggtcgt	gaagaagtcc	420
aagctgcact	ggtgcaacaa	cgtccccgac	atcttcatca	tcaacctctc	ggtagtagat	480
ctcctcttcc	tcttgggcat	gcccttcatg	atccaccagc	tcatgggcaa	tggggtgtgg	540
cactttgggg	agaccatgtg	caccctcatc	acggccatgg	atgccaatag	tcagttcacc	600
agcacctaca	tcttgaccgc	catggccatt	gaccgctacc	tggccactgt	ccaccccatc	660
tcttccacga	agttccggaa	gccctctgtg	gccaccctgg	tgatctgcct	cctgtggggc	720
ctctccttca	tcagcatcac	ccctgtgtgg	ctgtatgcca	gactcatccc	cttcccagga	780
ggtgcagtgg	gctgcggcat	acgcctgccc	aaccagaca	ctgacctcta	ctggttcacc	840
ctgtaccagt	tttctctggc	ctttgcctg	cttttgtgg	tcatcacagc	cgcatacgtg	900
aggatcctgc	agcgcatgac	gtcctcagtg	gccccgcct	cccagcgcag	catccggctg	960
cggacaaaga	gggtgacccg	cacagccatc	gccatctgtc	tggtcttctt	tgtgtgctgg	1020
gcaccctact	atgtgttaca	gctgacccag	ttgtccatca	gccgcccgcac	cctcaccttt	1080
gtctacttat	acaatgcggc	catcagcttg	ggctatgcca	acagctgcct	caaccccttt	1140
gtgtacatcg	tgctctgtga	gacgttccgc	aaacgcttgg	tcctgtcggt	gaagcctgca	1200
gcccaggggc	agcttcgcgc	gtcagcaac	gctcagacgg	ctgacgagga	gaggacagaa	1260
agcaaaggca	cctga					1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400>

MeT	Ser	Val	Gly	Ala	MeT	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
			20					25					30		
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
		35					40					45			
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala

50					55					60					
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	MeT	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70					75					80
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
				85					90					95	
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	MeT
			100						105					110	
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
			115						120					125	
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
			130						135					140	
Asn	Val	Pro	Asp	Ile	Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu
145					150					155					160
Phe	Leu	Leu	Gly	MeT	Pro	Phe	MeT	Ile	His	Gln	Leu	MeT	Gly	Asn	Gly
				165						170					175
Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	MeT	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	MeT	Asp
			180							185					190
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	MeT	Ala	Ile
			195							200				205	
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg
			210							215					220
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser
225					230					235					240
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe
				245						250					255
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr
			260							265					270

Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu
275				280				285							
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	MeT
290				295				300							
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr
305				310				315				320			
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val
325				330				335							
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser
340				345				350							
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu
355				360				365							
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys
370				375				380							
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln
385				390				395				400			
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg
405				410				415							
Thr	Glu	Ser	Lys	Gly	Thr										
420															

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

gtcgacatgg

acctggaagc

ctcgctgctg

c

31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

actagttcag	gtgcctttgc	tttctgtcct	c	31
------------	------------	------------	---	----

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

agtcgacatg	tcagtgggag	ccatgaagaa	ggg	33
------------	------------	------------	-----	----

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

aactagttca	ggtagcctttg	ctttctgtcc	tct	33
------------	-------------	------------	-----	----

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400>

gtcgacatgg	acctggaagc	ctcgctgctg	cccactggtc	ccaacgccag	caacacctct	60
gatggccccg	ataacctcac	ttcggcagga	tcacctcttc	gcacggggag	catctcctac	120
atcaacatca	tcatgccttc	ggtgttcggc	accatctgcc	tcctgggcat	catcggaac	180
tccacgggtca	tcttcgcggt	cgtgaagaag	tccaagctgc	actgggtcaa	caacgtcccc	240

gacatcttca	tcatcaacct	ctcggtagta	gatctcctct	ttctcctggg	catgcccttc	300
atgatccacc	agctcatggg	caatgggggtg	tggcactttg	gggagaccat	gtgcaccctc	360
atcacggcca	tggatgccaa	tagtcagttc	accagcacct	acatcctgac	cgccatggcc	420
attgaccgct	acctggccac	tgtccacccc	atctcttcca	cgaagtccg	gaagccctct	480
gtggccaccc	tggatgatcg	cctcctgtgg	gccctctcct	tcatcagcat	caccctgtg	540
tggctgtatg	ccagactcat	ccccctccca	ggaggtgcag	tgggctgcgg	catacgctg	600
cccaaccag	acactgacct	ctactgggtc	accctglacc	agttttcct	ggccttggcc	660
ctgccttttg	tggatcacac	agccgcatac	gtgaggatcc	tgcagcgcat	gacgtcctca	720
gtggcccccg	cctcccagcg	cagcatccgg	ctgcggacaa	agagggtgac	ccgcacagcc	780
atgccatct	gtctggtctt	ctttgtgtgc	tgggcaccct	actatgtgct	acagtgacc	840
cagttgtcca	tcagccgccc	gacctcacc	tttgtctact	tatacaatgc	ggccatcagc	900
ttgggctatg	ccaacagctg	cctcaacccc	tttgtgtaca	tcgtgctctg	tgagacgttc	960
cgcaaacgct	tggctcgtgc	ggtgaagcct	gcagcccagg	ggcagcttcg	cgctgtcagc	1020
aacgctcaga	cggctgacga	ggagaggaca	gaaagcaaag	gcacctgaac	tagt	1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400>

agtcgacatg	tcagtgggag	ccatgaagaa	gggagtgggg	agggcagttg	ggcttggagg	60
cggcagcggc	tgccaggcta	cggaggaaga	cccccttccc	aactgcgggg	cttgcgtccc	120
gggacaaggt	ggcaggcgct	ggaggctgcc	gcagcctgcg	tgggtggagg	ggagctcagc	180
tcggttgtgg	gagcaggcga	ccggcactgg	ctggatggac	ctggaagcct	cgctgtgcc	240
cactggtccc	aacgccagca	acacctctga	tggccccgat	aacctcactt	cggcaggatc	300
acctcctgc	acggggagca	tctctacat	caacatcatc	atgccttcgg	tgttcggcac	360
catctgcctc	ctgggcatca	tcgggaactc	cacggtcatc	ttcgcggtcg	tgaagaagtc	420
caagctgcac	tggtgcaaca	acgtccccga	catcttcac	atcaacctct	cggtagtaga	480

tctctcttt	ctcctgggca	tgcccttcat	gatccaccag	ctcatgggca	atggggtgtg	540
gcactttggg	gagaccatgt	gcacctcat	cacggccatg	gatgccaata	gtcagttcac	600
cagcacctac	atcctgaccg	ccatggccat	tgaccgtac	ctggccactg	tccaccccat	660
ctcttcacg	aagtccgga	agccctctgt	ggccaccctg	gtgatctgcc	tcctgtgggc	720
cctctccttc	atcagcatca	cccctgtgtg	gctgtatgcc	agactcatcc	ccttcccagg	780
aggtgcagtg	ggctgcggca	tacgcctgcc	caaccagac	actgacctct	actggttcac	840
cctgtaccag	ttttcctgg	ctttgccct	gccttttgtg	gtcatcacag	ccgcatacgt	900
gaggatcctg	cagcgcata	cgctcctcagt	ggcccccgcc	tcccagcgca	gcatccggct	960
gcggacaaag	agggtgaccc	gcacagccat	cgccatctgt	ctggtcttct	ttgtgtgctg	1020
ggcacccctac	tatgtgctac	agctgaccca	gttgtccatc	agccgcccga	ccctcacctt	1080
tgtctactta	tacaatcgcg	ccatcagctt	gggtatgcc	aacagctgcc	tcaacccctt	1140
tgtgtacatc	gtgctctgtg	agacgttccg	caaacgcttg	gtcctgtcgg	tgaagcctgc	1200
agcccagggg	cagcttcgcg	ctgtcagcaa	cgctcagacg	gctgacgagg	agaggacaga	1260
aagcaaaggc	acctgaacta	gtt				1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400>

caaaagcugg	agcuccaccg	cgguggcggc	cgccuagcc	cacuaguuca	ggugccuug	60
cuuucugucc	ucuccucguc	agccgucuga	gcuugcuga	cagcgcgaag	cugccccugg	120
gcugcaggcu	ucaccgacag	gaccaagcgu	uugcggaacg	ucucacagag	cacgauguac	180
acaaaggggu	ugaggcagcu	guuggcauag	cccaagcuga	uggccgcauu	guauaaguag	240
acaaagguga	gggucgggcg	gcugauggac	aacuggguca	gcuguagcac	auaguagggu	300
gcccagcaca	caaagaagac	cagacagaug	gcgauggcug	ugcgggucac	ccucuuguc	360
cgcagccgga	ugcugcgug	ggaggcgggg	gccacugagg	acgucaugcg	cugcaggau	420

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-371059

(P2002-371059A)

(43) 公開日 平成14年12月26日 (2002. 12. 26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ノート [*] (参考)
C 0 7 D 209/08		C 0 7 D 209/08	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	4 C 0 3 4
31/454		31/454	4 C 0 5 6
31/47		31/47	4 C 0 6 3
31/4725		31/4725	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 請求項の数40 O L (全100頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-145691(P2001-145691)

(22) 出願日 平成13年5月15日(2001.5.15)

(31) 優先権主張番号 特願2000-148647(P2000-148647)

(32) 優先日 平成12年5月16日(2000.5.16)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2001-116219(P2001-116219)

(32) 優先日 平成13年4月13日(2001.4.13)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 石原 雄二

兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号

(72) 発明者 寺内 淳

アメリカ合衆国ペンシルバニア州ピッツバ
ーグ市5701番センターアベニュー804号室

(72) 発明者 鈴木 伸宏

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(74) 代理人 100106323

弁理士 関口 陽 (外1名)

最終頁に続く

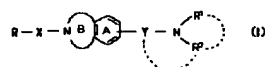
(54) 【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化1】

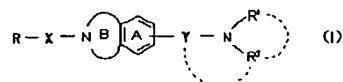


〔式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基等を示す〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

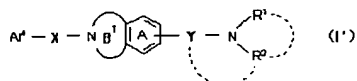
【請求項2】Rが置換基を有していてもよい環状基であり、Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。

【請求項3】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項4】肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項5】式

【化2】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B¹環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成していてもよい。ただし、XがCOであるとき、B¹環がそれぞれさらに置換

基を有していてもよいアゼパンまたは4, 5-ジヒドロアゼピンでないか、またはAr¹が置換基を有していてもよいピフェニルでない。また、Yは-CO-(C(Ra)H)_{na}-（Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す）でなく、アミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項6】Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成する請求項5記載の化合物。

【請求項7】Ar¹で示される環状基が芳香族基である請求項5記載の化合物。

【請求項8】芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項7記載の化合物。

【請求項9】XおよびYで示されるスペーサーが、-O-；-S-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-NR^B-（R^Bは水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す）；および置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項5記載の化合物。

【請求項10】XがCOである請求項5記載の化合物。

【請求項11】Yが置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニレンである請求項5記載の化合物。

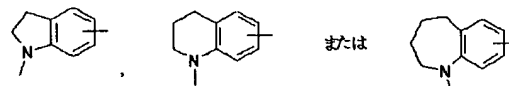
【請求項12】式

【化3】



で表される基が、

【化4】



である請求項5記載の化合物。

【請求項13】R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項5記載の化合物。

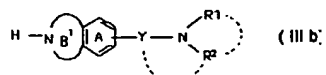
【請求項14】R¹およびR²がC₁₋₆アルキルである請求項5記載の化合物。

【請求項15】請求項5記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項16】請求項5記載の化合物のプロドラッグ。

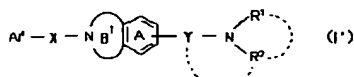
【請求項17】式： Ar^1-X-L (IIb)

【式中、Lは脱離基を、その他の記号は請求項5記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩と、式【化5】



【式中の記号は請求項5記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

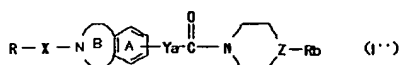
【化6】



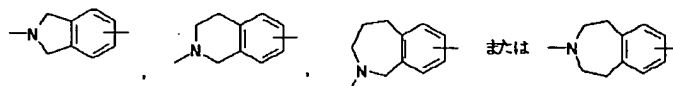
【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項18】式

【化7】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子



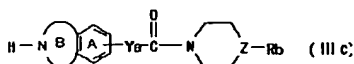
である請求項18記載の化合物。

【請求項24】請求項18記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項25】請求項18記載の化合物のプロドラッグ。

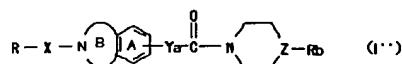
【請求項26】式： $R-X-L$ (IIa)

【式中、Lは脱離基を、その他の記号は請求項18記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩と、式【化10】



【式中の記号は請求項18記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

【化11】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項27】式

【化12】

数1ないし10のスペーサーを；Y aは主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；ZはCHまたはNを；Rbは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Yaはアミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。】で表される化合物またはその塩。

【請求項19】Rが水素原子である請求項18記載の化合物。

【請求項20】Yaが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ ($w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を示す)である請求項18記載の化合物。

【請求項21】ZがCHである請求項18記載の化合物。

【請求項22】Rbが置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである請求項18記載の化合物。

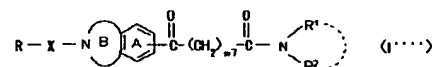
【請求項23】式

【化8】



で表される基が、

【化9】



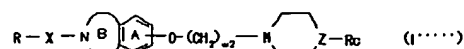
【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；w7は0ないし4の整数を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩。

【請求項28】請求項27記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項29】請求項27記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項30】式

【化13】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有

していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；w2は0ないし5の整数を；ZはCHまたはNを；Rcは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項31】ZがCHである請求項30記載の化合物。

【請求項32】Rcが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである請求項30記載の化合物。

【請求項33】請求項30記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

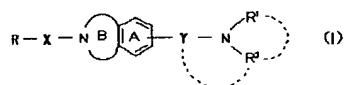
【請求項34】請求項30記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項35】摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

【請求項36】請求項1記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせるなる医薬。

【請求項37】式

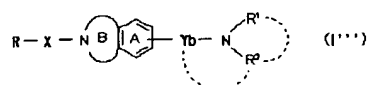
【化14】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。

【請求項38】式

【化15】

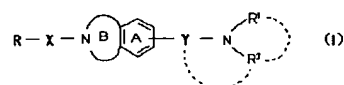


【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有して

いてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(Ra)H)_{na}-（Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す）でない。]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

【請求項39】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式

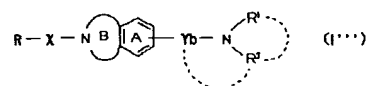
【化16】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩の使用。

【請求項40】肥満症の予防・治療剤を製造するための、式

【化17】



【式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を

形成していてもよい。ただし、Y bは-CO-(C(R a)H)_{n a}- (R aは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、n aは1ないし10の整数を示す)でない。]で表される化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【0002】

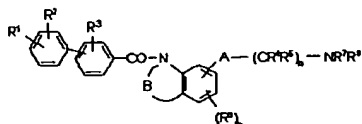
【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【0003】そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0004】アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

1) 特表平10-504315には、5-HT_{1D}アンタゴニスト活性を有する式

【化18】

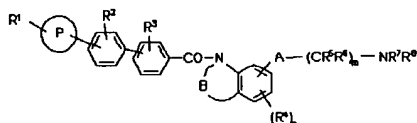


【式中、R¹は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C

3-6シクロアルキル、COC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、アシル、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、CHO、SR⁹、SOR⁹、SO₂R⁹、SO₂NR¹⁰R¹¹、CO₂R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、CO₂NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰(CH₂)_pCO₂R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pCONR¹⁰R¹¹、(CH₂)_pNR¹⁰COR¹¹、(CH₂)_pCO₂C₁₋₆アルキル、CO₂(CH₂)_pOR¹⁰、CONHNR¹⁰R¹¹、NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰CO₂R¹¹、NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹、CR¹⁰=NOR¹¹、CNR¹⁰=NOR¹¹(ここに、R¹⁰およびR¹¹は独立して水素またはC₁₋₆アルキルであり、pは1ないし4である)であり；R²およびR³は独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルケニル、C₁₋₆アルコキシ、アシル、アリール、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、CO₂R¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰R¹¹(ここに、R¹⁰およびR¹¹は独立して水素またはC₁₋₆アルキルである)であり；R⁴およびR⁵は独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり；R⁶は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシであり；R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、アラルキル、または結合している窒素原子と一緒に、酸素、窒素または硫黄から選択される1または2個の複素原子を含有する所望により置換されていてもよい5ないし7員複素環を形成し；Aは酸素、S(O)_q(ここに、qは0、1または2である)、CR⁴=CR⁵またはCR⁴R⁵(ここに、R⁴およびR⁵は独立して水素またはC₁₋₆アルキルである)であるか、またはAはNR¹²(ここに、R¹²は水素またはC₁₋₆アルキルである)であり；Bは(CR¹³R¹⁴)_q(ここに、qは2、3または4であり、R¹³およびR¹⁴は独立して水素またはC₁₋₆アルキルである)であるか、またはBは(CR¹³R¹⁴)_r-D(ここに、rは0、1または2であり、Dは酸素、硫黄またはCR¹³=CR¹⁴である)であり；mは1ないし4であり；およびnは1または2を意味する]で示される化合物またはその塩が記載されている。具体例としては、1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルピフェニル-4-カルボニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1H-インドールや1-(4'-アセトアミドメチル-2'-メチルピフェニル-4-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-6-(3-ジメチルアミノプロピル)-5-エトキシ-1H-インドールなどが記載されている。

【0005】2) 特表平9-506885(WO95/17398)には、5-HT_{1D}アンタゴニスト活性を有する式

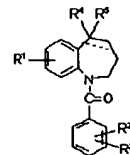
【化19】



〔式中、Pは酸素、窒素または硫黄から選択される1または3個のヘテロ原子を含有する5ないし7員複素環であり； R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、アシル、アリール、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 CO_2R^9 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ （ここに、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである）であり； R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである）であり； R^5 および R^6 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり； R^7 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する所望により置換されていてもよい5ないし7員複素環を形成し；Aは酸素、 $S(O)_n$ （ここに、 n は0、1または2である）であるか、またはAは NR^{12} （ここに、 R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはAは $CR^5=CR^6$ または CR^5R^6 （ここに、 R^5 および R^6 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であり； m は1ないし4であり； n は1または2であって；Bは $-(CR^{13}R^{14})_q-$ （ここに、 q は2、3または4であり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである）であるか、またはBは $(CR^{13}R^{14})_r-D$ （ここに、 r は0、1または2であり、Dは酸素、硫黄または $CR^{13}=CR^{14}$ である）を意味する〕で示される化合物またはその塩が記載されている。具体例としては、〔7-（2-ジメチルアミノエトキシ）-6-メトキシ-3，4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-〔2'-メチル-4'-（5-メチル-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）ピフェニル-4-イル〕メタノンや〔7-（3-ジメチルアミノプロピル）-6-メトキシ-3，4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-〔2'-メチル-4'-（5-メチル-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）ピフェニル-4-イル〕メタノンなどが記載されている。

【0006】3）特開平6-211800には、パゾプレシン拮抗活性あるいはオキシトシン拮抗活性を有する式

〔化20〕



〔式中 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基、置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル低級アルコキシ基を示す。 R^4 は水素原子、基 $-NR^6R^7$ （ R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するベンゾイル基を示す。）、低級アルケニルオキシ基、水酸基置換低級アルキル基、基 $-O-CO-ANR^8R^9$ （Aは低級アルキレン基を示す。 R^8 及び R^9 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。また R^8 及び R^9 はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～6員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。）、基 $-O-R^{10}$ （ R^{10} はアミノ酸残基を示す。）、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキリデン基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、基 $-ACONR^{11}R^{12}$ （Aは前記に同じ。 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、ピペリジン環上にフェニル低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基、カルバモイル置換低級アルキル基、ビリジリ置換低級アルキル基、ビリジリ基、基 $-ANR^{39}R^{40}$ （Aは前記に同じ。 R^{39} 及び R^{40} は、同一又は異なって、水素原子又は水酸基を有することのある低級アルキル基を示す。また R^{39} 及び R^{40} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～6員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基が置換していてもよい。）、ピラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピラジニル置換低級アルキル基、ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル置換低級アルキル基、ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリジニル置換低級アルキル基、又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～7員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基と

して低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルケニル基、オキシラニル置換低級アルキル基、カルバモイル置換低級アルキル基、置換基として水酸基及び低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群より選ばれた基を1～2個有する低級アルキル基又はピロリジニルカルボニル低級アルキル基が置換していてもよい。)、基- $\text{OACONR}^{23}\text{R}^{24}$ (Aは前記に同じ。R²³及びR²⁴は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、ピペリジン環上に低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基又は基- $\text{B-NR}^{23\text{A}}\text{R}^{24\text{A}}$ (式中Bは低級アルキレン基を示す。R^{23\text{A}}}及びR^{24\text{A}}}は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。またR^{23\text{A}}}及びR^{24\text{A}}}は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～6員環の飽和の複素環を形成してもよい。))を示す。R²³及びR²⁴は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～7員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基が置換していてもよい。)、ピロリジン環上に低級アルコキシカルボニル基を有するピロリジニルカルボニル低級アルコキシ基、低級アルコキシ置換低級アルカノイルオキシ基、基- $\text{BOCOANR}^{25}\text{R}^{26}$ (Aは前記に同じ。Bは低級アルキレン基を示す。R²⁵及びR²⁶は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキリデン基、基- $\text{OANR}^{27}\text{R}^{28}$ (Aは前記に同じ。R²⁷及びR²⁸は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基、基

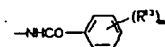
【化21】



(R⁴¹は水素原子又はシアノ基を示す。R⁴²は低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基を示す。)、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキルスルホニル基又は低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。R²⁷及びR²⁸は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～1

0員環の単環もしくは二項環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、オキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基又は低級アルカノイルアミノ基が置換していてもよい。)、シアノ基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ基もしくは水酸基を有する低級アルコキシ基、基- $\text{ANR}^{29}\text{R}^{30}$ (Aは前記に同じ。R²⁹は水素原子又は低級アルキル基を示す。R³⁰は低級アルケニル基、シクロアルキル基又は低級アルキニル基を示す。R²⁹及びR³⁰は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～6員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。)、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ置換低級アルキル基、フタルイミド置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキリデン基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、イミダゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1, 2, 3, 5-テトラゾリル置換低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 3, 5-テトラゾリル置換低級アルキル基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、ピリジルチオ置換低級アルコキシ基、ピリミジン環上に低級アルキル基を有することのあるピリミジニルチオ置換低級アルコキシ基、イミダゾリルチオ置換低級アルコキシ基、ピリジルスルフィニル置換低級アルコキシ基、ピリジルスルホニル置換低級アルコキシ基、イミダゾリルスルフィニル置換低級アルコキシ基又はイミダゾリルスルホニル置換低級アルコキシ基を示す。R⁵は水素原子又は水酸基を示す。R⁴とR⁵とは、一緒になってオキシ基を形成してもよい。R²は水素原子、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。R³は基

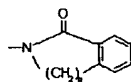
【化22】



(R¹³は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、低級アルキル基、ピペラジン環の4位に低級アルカノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アルコキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジニル低級アルコキシ基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基、

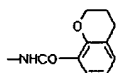
低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルコキシ基を示す。mは0又は1～3の整数を示す。フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びニトロ基からなる群より選ばれた基を1～3個有するフェニル低級アルカノイルアミノ基、基

【化23】



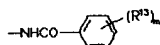
(nは1又は2を示す) 又は基

【化24】



を示す。ベンゾアセピン骨格の4, 5位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示すものとする。ただしR⁴が水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴が水素原子、基-NR⁶R⁷ (R⁶及びR⁷は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するベンゾイル基以外の前記R⁶及びR⁷を示す。)、基-O-CO-ANR⁸R⁹ (Aは前記に同じ。R⁸及びR⁹は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)、水酸基置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基又は基-O-A-NR²⁷R²⁸ (Aは前記に同じ。R²⁷及びR²⁸は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示し、R⁵が水素原子又は水酸基を示すか又はR⁴とR⁵が一緒になってオキシ基を示し、更にR³が基

【化25】



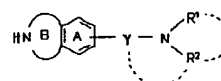
を示す場合には、R¹³はカルバモイル基、ピペラジン環の4位に低級アルカノイル基を有するピペラジニル低級アルコキシ基、イミダゾリル置換低級アルコキシ基、ピペリジン環上に低級アルカノイルアミノ基を有するピペリジニル低級アルコキシ基、1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシ基又は低級アルキル基を有することのあるウレイド置換低級アルコキシ基でなければならない。]で表される化合物またはその塩が記載されている。具体例としては、N-[4-[[7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルベンズアミドなどが記載されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式【化26】

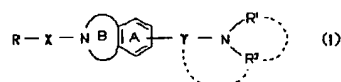


(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式: R-X- (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、

1) 式

【化27】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Rが置換基を有していてもよい環状基であり、Xが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記

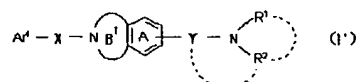
1) 記載の剤；

3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

4) 肥満症の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

5) 式

【化28】



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環

はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B¹環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成していてもよい。ただし、XがCOであるとき、B¹環がそれぞれさらに置換基を有していてもよいアゼパンまたは4，5-ジヒドロアゼピンでないか、またはAr¹が置換基を有していてもよいピフェニルでない。また、Yは-CO-(C(Ra)H)_{na}-（Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す）でなく、アミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩；

6) Xが主鎖の原子数1ないし10のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環（ピペリジンを除く）を形成する前記5)記載の化合物；

7) Ar¹で示される環状基が芳香族基である前記5)記載の化合物；

8) 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記7)記載の化合物；

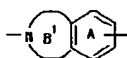
9) XおよびYで示されるスペーサーが、-O-；-S-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-NR^B-（R^Bは水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す）；および置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記5)記載の化合物；

10) XがCOである前記5)記載の化合物；

11) Yが置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニレンである前記5)記載の化合物；

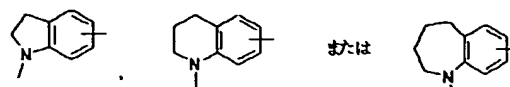
12) 式

【化29】



で表される基が、

【化30】



である前記5)記載の化合物；

13) R¹とR²が隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記5)記載の化合物；

14) R¹およびR²がC₁₋₆アルキルである前記5)記載の化合物；

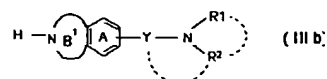
15) 前記5)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

16) 前記5)記載の化合物のプロドラッグ；

17) 式： Ar¹-X-L (IIb)

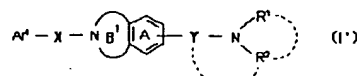
[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

【化31】



[式中の記号は前記5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

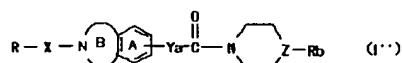
【化32】



[式中の記号は前記5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法；

18) 式

【化33】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Y aは主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；ZはCHまたはNを；R bは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、Yaはアミノ基で置換された2環性含窒素複素環を有しない。]で表される化合物またはその塩；

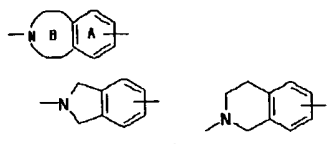
19) Rが水素原子である前記18)記載の化合物；

20) Y aが-(CH₂)_{w1}CO(CH₂)_{w2}-（w1およびw2は0ないし5の整数を、かつw1+w2が0ないし5を示す）である前記18)記載の化合物；

21) ZがCHである前記18)記載の化合物；

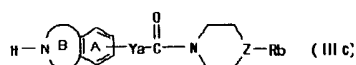
22) R bが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである前記18)記載の化合物；

23) 式
【化34】



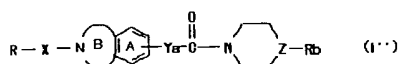
である前記18)記載の化合物；
24) 前記18)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；
25) 前記18)記載の化合物のプロドラッグ；
26) 式： $R-X-L$ (IIa)

[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記18)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式【化36】



[式中の記号は前記18)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

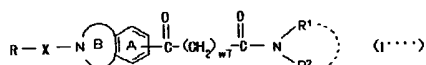
【化37】



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造方法；

27) 式

【化38】



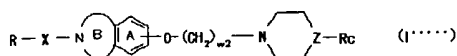
[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；w7は0ないし4の整数を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩；

28) 前記27)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

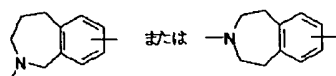
29) 前記27)記載の化合物のプロドラッグ；

30) 式

【化39】



で表される基が、
【化35】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；w2は0ないし5の整数を；ZはCHまたはNを；Rcは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩；

31) ZがCHである前記30)記載の化合物；

32) Rcが置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールである前記30)記載の化合物；

33) 前記30)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

34) 前記30)記載の化合物のプロドラッグ；

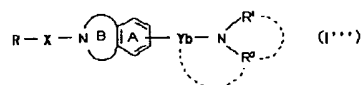
35) 摂食抑制剤である前記1)記載の剤；

36) 前記1)記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療薬、高血圧治療薬および動脈硬化症治療薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせるなる医薬；

37) 式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法；

38) 式

【化40】



[式中、Rは水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を；Xは結合手または主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを；Ybは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を；B環はさらに置換基を有していてもよい5ないし9員含窒素非芳香族複素環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環(ピペリジンを除く)を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、Ybは-CO-(C(Ra)H)_n- (Raは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、naは1ないし10の整数を示す)でな

い。]で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；

39)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用；

40)肥満症の予防・治療剤を製造するための、式(I')で表される化合物またはその塩の使用；などに関する。

【0010】RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【0011】「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【0012】「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-,4-または5-チアゾリル、2-,4-または5-オキサゾリル、1-3-または4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または5-ピリミジニル、1-,2-または3-ピロリル、1-,2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0013】「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0014】該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4

個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは10員縮合多環式芳香族複素環である。「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フトラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【0015】「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フトラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0016】「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【0017】「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；4-フェニルチアゾール-2-イル；4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル；4-フェニル

1,3-オキサゾール-5-イル；5-フェニル-イソチアゾール-4-イル；5-フェニルオキサゾール-2-イル；4-(2-チエニル)フェニル；4-(3-チエニル)フェニル；3-(3-ピリジル)フェニル；4-(3-ピリジル)フェニル；6-フェニル-3-ピリジル；5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；4-(2-ナフチル)フェニル；4-(2-ベンゾフラニル)フェニル；4,4'-テルフェニル；5-フェニル-2-ピリジル；2-フェニル-5-ピリミジニル；4-(4-ピリジル)フェニル；2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル；5-フェニル-2-フリル；4-(2-フリル)フェニルなどが挙げられる。

【0018】前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2-,3-または4-ピフェニル；6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジルなど）」が好ましい。

【0019】「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【0020】「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば、1~3個）を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式（好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式）非

芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば、1~4個）を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ- β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサテンなどが挙げられる。前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジノ；ピペラジニル；ピロリジニルなど）」が好ましい。RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」は、好ましくは芳香族基、さらに好ましくは単環式芳香族基（好ましくはフェニル、ピロリルなど）または環集合芳香族基（好ましくはピフェニルなど）である。

【0021】RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル（例、フェノキシメチルなど）、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル（例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ブ

ロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。RおよびAr¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0022】また、RおよびAr¹で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。ここで、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0023】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記「ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル」において、C₁₋₆アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」におけるC₁₋₆アルキルが挙げられる。

【0024】前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、

2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【0025】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0026】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0027】前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アララルキル」における「C₇₋₁₉アララルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【0028】前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アララルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ-C₁₋₆アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、ジメ

チルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル(例、ヒドロキシエチルなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0029】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0030】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0031】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好

ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【0032】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【0033】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキルオキシ」における「 C_{7-19} アララルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【0034】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0035】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」

は、ベンゼン環と縮合していてもよい。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、ヒドロキシ、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルなど）、カルバモイル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、エトキシカルボニルメチルなど）、 C_{8-19} アリールアルケニル（例、スチリル、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、メチルカルボキサミドなど）、（N- C_{1-6} アルキル）- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、（N-エチル）メチルカルボキサミドなど）、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基- C_{1-6} アルキル（例、ピロリジニルメチルなど）、1ないし3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-アミノ- C_{1-6} アルキル（例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0036】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0037】「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「 C_{6-14} アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異な

っていてもよい。

【0038】「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0039】「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-, 3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0040】該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル（例、フェノキシメチルなど）、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキルオキシ、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エ

チルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0041】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

【0042】前記「アシル」としては、例えば、式：-CO-R³、-CO-OR³、-CO-NR³R⁴、-CS-NR³R⁴、-SO₂-R^{3a}、-SO-R^{3a}、-PO(-OR³)-OR⁴ または -PO₂-R^{3a} [式中、R³は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基；R^{3a}は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基；R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示し；R³とR⁴とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

【0043】R³またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、ジヒドロインデンなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a) C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ter

t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；

b) C₂₋₆アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；

c) C₂₋₆アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；

d) C₃₋₆シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該C₃₋₆シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；

e) C₆₋₁₄アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリルなど)、好ましくはフェニル；

f) C₇₋₁₉アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル；

g) C₈₋₁₉アリールアルケニル(例えば、スチリル、3-フェニル-2-プロペ-2-エニルなど)；

h) ジヒドロインデン。

「炭化水素基」は、好ましくはC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₉アラルキルなどである。

【0044】「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)；C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)；ニトロ；シアノ；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ；ヒドロキシ；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)；ジ-(ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)アミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ(ヒドロキシエチル)アミノなど)；1ないし3個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-アミノ(例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルアミノなど)；N-C₁₋₆アルキル-N-(C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール)アミノ(例、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-(メチルフェニル)アミノなど)；ニトロで置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環アミノ(例、ニトロピリジルアミノなど)；オキシまたはC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし8員の単環式非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピペラジニルなど)；ホルミル；カルボキシ；カルバモイル；チオカルバモイル；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ア

ルキル-カルボニル; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど); 置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラキルオキシ-カルボニル; 置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル; モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど); ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど); 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル; 置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル; 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル; ホルミルアミノ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド; C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど); C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど); C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど); 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ; C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど); モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど); ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど); 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ; ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0045】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0046】前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」における「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0047】「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラキルオキシ-カルボニル」における「 C_{7-19} アラキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

【0048】前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0049】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」における「 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0050】前記した「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」

ル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0051】 R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1個基などが挙げられる。ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0052】「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0053】該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子

以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフランニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾチエニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-,2-または3-ピロリジニル；1-,2-4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-,3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-,3-または4-ピペリジル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0054】該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0055】 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0056】 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であつ

ても異なっているもよい。

【0057】該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチルなど）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフトイルオキシカルボニル、2-ナフトイルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイルなど）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

【0058】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0059】「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0060】前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ 〔式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義； R^{6b} は R^4 と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。 R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0061】該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）、N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ（例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボキサミド」、「N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルカルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0062】前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好

ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ [式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す] で表されるアシルオキシなどが挙げられる。該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【0063】なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0064】Rおよび Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。Rおよび Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0065】Rおよび Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフ

ルオロメチル、tert-ブチルなど)；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシなど)；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど)；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど)；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど)；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基(好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど)；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい C_{7-19} アララルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N- (置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)；オキソなどで

ある。RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール（好ましくはフェニル）なども好適な置換基として用いられる。RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、より好ましくはハロゲン原子（好ましくは塩素など）、C₁₋₆アルキル（好ましくはメチルなど）、C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ（好ましくはメトキシベンジルオキシなど）などである。

【0066】RおよびAr¹は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C₁₋₃アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、tert-ブチルなど）；ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシなど）；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド（好ましくはフェニル

ルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）；N-（置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル）-N-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ（好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど）；オキシなどから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニル、ピフェニル（好ましくは4-ピフェニル）、フェニル-ピリジル（好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル）、フェニル-フリル（好ましくは5-フェニル-2-フリル）、フェニル-イソオキサゾール（好ましくは3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル）、ジフェニル-オキサゾール（好ましくは2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル）、ピリジル-フェニル（好ましくは4-（4-ピリジル）フェニル）、フェニル-ピリミジニル（好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル）、ベンゾフラニル-フェニル（好ましくは4-（2-ベンゾフラニル）フェニル）、フリル-フェニル（好ましくは4-（2-フリル）フェニル）、ピロリル（好ましくは1-ピロリル）またはナフチルである。また、RおよびAr¹の好適な例としては、オキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール（好ましくはフェニル）から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

【0067】Rで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

【0068】Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1,2-シクロペンチレンの原子数を2個、1,3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルス

ルホニルを示す)、置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基、および2価のC₅₋₈単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基などが挙げられる。

【0069】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0070】「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における「2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」としては、例えば

- (1) C₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -(CH(C₂H₅))₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-など) ;
- (2) C₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -C(H₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など) ;
- (3) C₂₋₆アルキニレン(例えば、-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など) などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルなどが挙げられる。該「置換基」の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル

-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基などである。

【0071】該「2価のC₅₋₈単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えばC₅₋₈シクロアルカン、C₅₋₈シクロアルケンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。具体例としては、例えば1, 2-シクロペンチレン; 1, 3-シクロペンチレン; 1, 2-シクロヘキシレン; 1, 3-シクロヘキシレン; 1, 4-シクロヘキシレン; 1, 2-シクロヘプチレン; 1, 3-シクロヘプチレン; 1, 4-シクロヘプチレン; 3-シクロヘキセン-1, 4-イレン; 3-シクロヘキセン-1, 2-イレン; 2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでもC₅₋₈シクロアルキレンが好ましい。

【0072】Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば前記Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が1ないし6のものが挙げられる。XおよびYで示される「スペーサー」は、好ましくは「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」であり、さらに好ましくは-O-; -S-; -CO-; -SO-; -SO₂-; -NR^B- (R^Bは前記と同意義) ; および置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【0073】該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

- (1) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(OH)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-など) ;
- (2) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など) ;
- (3) 置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよいC₂₋₆アルキニレン(例えば、-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など) ;
- (4) -(CH₂)_{w1}O(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}S(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}CO(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}SO(CH₂)_{w2}-, -(CH₂)_{w1}S

$0_2(\text{CH}_2)_{w2}-, -(\text{CH}_2)_{w1}\text{NR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w2}-;$
 (5) $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{CONR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w4}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w4}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w4}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-;$
 (6) $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_{w5}\text{NR}^{\text{B}}\text{CONR}^{\text{Bb}}(\text{CH}_2)_{w6}-, -(\text{CH}_2)_{w5}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{w6}\text{CO}-;$
 (7) $-0(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{CO}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{S}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{SO}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{NR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-, -\text{COCH}=\text{CHCO}-;$
 (8) $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w8}\text{CO}-, -\text{CONR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w8}\text{CO}-;$
 (R^{B} は前記と同意義を; R^{Bb} は R^{B} と同意義を; $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を; $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし4を; $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし3を; $w7$ は0ないし4の整数を; $w8$ は0ないし3の整数を示す)などが挙げられる。
 【0074】Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」は、さらに好ましくは $-(\text{CH}_2)_{w1}0(\text{CH}_2)_{w2}-, -\text{CONR}^{\text{B}}-, -\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_{w5}\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-, -\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-\text{CH}_2-, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン(好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン(好ましくは、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ など)、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)などである。とりわけ、 $-\text{CO}-$ などが好ましい。Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、さらに好ましくは $-(\text{CH}_2)_{w1}0(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは $-0(\text{CH}_2)_{w2}-$)(例えば、 $-0(\text{CH}_2)_3-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-\text{CH}_2-, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, -\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$ など)、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基など)を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-, -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{CONH}(\text{CH}_2)_{w4}-, -(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2-, -\text{CO}(\text{CH}_2)_3-, -(\text{C}$

$\text{H}_2)_2\text{CO}-, -(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ など)、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-, -\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ など)、 $-\text{COCH}=\text{CHCO}-, -0(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-0(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ など)、 $-\text{CONR}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{w8}\text{CO}-$ (記号は前記と同意義を示す)(例えば $-\text{CONHCH}_2\text{CO}-$ など)などである。式(I'')中、Y_aで示される「主鎖の原子数1ないし5のスペーサー」としては、例えば前記Xで示される「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が1ないし5のものが挙げられる。Y_aは好ましくは $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ など)などである。式(I''')中、Y_bで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、前記Yと同意義を示す。

【0075】Xは、特に好ましくは、結合手、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 C_{1-3} アルキレン(好ましくは、 $-\text{CH}_2-, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン(好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など)、 C_{2-6} アルキニレン(好ましくは、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ など)などである。Yは、特に好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_{w1}0(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは $-0(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、さらに好ましくは $-0(\text{CH}_2)_3-$ など)、水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン(好ましくは、 $-\text{CH}_2)_3-, -\text{CH}(\text{OH})-(\text{C}_2)_2-$ など)、 C_{2-6} アルケニレン(好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-, -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$ など)、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}-$ (記号は前記と同意義を示す)(好ましくは $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ など)などである。

【0076】式

【化41】



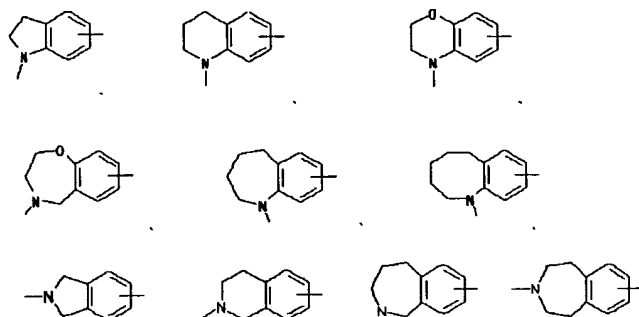
[式中の記号は、前記と同意義を示す]で表される基、および式

【化42】



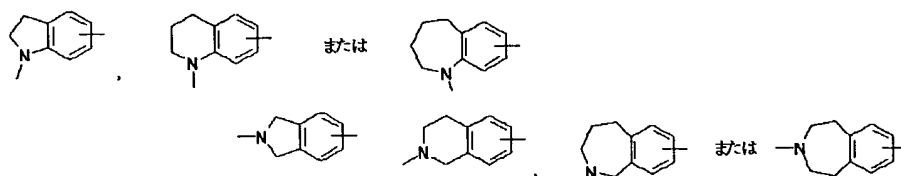
[式中の記号は、前記と同意義を示す]で表される基は、好ましくは、

【化43】



などである。なかでも、
【化44】

などが好ましい。また、
【化45】



なども好ましい。

【0077】A環で示される「ベンゼン環」、およびB環で示される「5ないし9員含窒素非芳香族複素環」が有していてもよい「置換基」としては、前記RおよびAr¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。A環およびB環における置換基は、好ましくはオキシ、置換基（好ましくはC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールなどである。

【0078】R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記R³として例示したものが用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」、C₂₋₆アルキニル（例、エチニルなど）、C₃₋₆シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロヘキシルなど）、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、ナフチルなど）、ジヒドロインデンなどである。なかでも、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」が好ましく、さらに「C₁₋₆アルキル」が好ましい。ここで、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。また、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）；ニトロ；シアノ；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（例、シクロヘキシルなど）；ハ

ロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、イソプロポキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（例、メチルチオなど）；ヒドロキシ；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）；ジ-（ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル）アミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ（ヒドロキシエチル）アミノなど）；1ないし3個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールアミノ（例、フェニルアミノ、2,6-ジメチルフェニルアミノなど）；N-C₁₋₆アルキル-N-（C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール）アミノ（例、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-（メチルフェニル）アミノなど）；ニトロで置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環アミノ（例、ニトロピリジルアミノなど）；オキシまたはC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、オキシピロリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、モルホリニル、メチルピペラジニルなど）；ホルミル；カルボキシ；カルバモイル；チオカルバモイル；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）；モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）；ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル；ホルミルアミノ；ハロゲン化されていても

よい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド； C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)； C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)； C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)；モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)；ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)；置換基を有していてもよい芳香族基；ハロゲン化されていてもよい C_{8-19} アリールオキシ(例、フェノキシ、クロロフェノキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0079】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記Rで示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。該「芳香族基」は、好ましくはフェニル、ナフチル、フリル、ピリジル、イミダゾリル、インドリルなどである。また、「置換基」は、好ましくは C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシなど)、ハロゲン原子(例、塩素など)などである。

【0080】 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^3 として例示したものが用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、好ましくは5ないし10員非芳香族複素環基であり、さらに好ましくはピロリジニ-

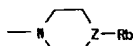
ル、ピペリジニルなどである。また、「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチルなど)、 C_{7-19} アラールキル(例、ベンジルなど)などである。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

【0081】 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし10員(好ましくは3ないし8員)含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、ジヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジアゼピン、オクタヒドロイソキノリンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。該「置換基」は、好ましくは、ヒドロキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチルなど)；ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール(例、フェニル、ナフチルなど)；カルバモイル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(例、エトキシカルボニルメチルなど)； C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)で置換されていてもよい C_{7-19} アラールキル(例、ベンジル、ジフェニルメチルなど)；5ないし10員芳香族複素環基(例、ピリジル、ピリミジニルなど)；5ないし8員の単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニルなど)； C_{8-19} アリールアルケニル(例、3-フェニル-2-プロプ-2-エニルなど)； C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミドなど)；(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、(N-エチル)メチルカルボキサミドなど)；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど)；5ないし8員の単環式非芳香族複素環基- C_{1-6} アルキル(例、ピロリジニルメチルなど)；1ないし3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-アミノ- C_{1-6} アルキル(例、2,6-ジメチルフェニルアミノメ-

チルなど) などである。

【0082】 R^1 および R^2 は、隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成することが好ましい。とりわけ、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどを形成する場合は好ましい。 R^1 および R^2 が隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」は、好ましくは

【化46】



【式中の記号は、前記と同意義を示す】である。ここで、 Rb で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記 R^3 として例示したものが挙げられる。 Rb は、好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基であり、その具体例としては、例えばハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチルなど）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシなど）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル、ナフチルなど）；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、エトキシカルボニルメチルなど）； C_{1-3} アルキレンジオキシ

（例、メチレンジオキシなど）で置換されていてもよい C_{7-19} アラルキル（例、ベンジル、ジフェニルメチルなど）； C_{8-19} アリールアルケニル（例、3-フェニル-2-プロペン-2-エニルなど）；5ないし8員の単環式非芳香族複素環基- C_{1-6} アルキル（例、ピロリジニルメチルなど）；1ないし3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-アミノ- C_{1-6} アルキル

（例、2,6-ジメチルフェニルアミノメチルなど）などが挙げられる。 Rb は、さらに好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである。 Z は、好ましくは CH である。式(1')中、 Rc で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 Rb として例示したものが挙げられる。 Rc は、好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールである。

【0083】 R^2 が隣接する窒素原子および Y とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

【0084】式(1)で表される化合物の好適な例としては、式(1')、(1'')、(1''')、(1''')、(1''')などによって表される化合物が挙げられる。式(1)で表される化合物のうち、式(1')、(1'')、(1''')または

(1''')で表される化合物は新規化合物である。

【0085】式(1')で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(E)-3-[1-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン；(E)-3-[1-[4-[(4-メチルベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン；(E)-3-[1-[4-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン；1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-ジメチルアミノ-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-(1-ピロリジニル)-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；1-[[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-6-[(E)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン；(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン；(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン；1-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テ

ヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソプロピル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソプロピル-8-[3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソブチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-イソブチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-(メチルスルフォニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2-アセチル-8-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]-N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]プロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、N-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、N-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロパンアミド、3-(4-クロロフェニル)-N-[3-[(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)オキシ]プロピル]-1-プロパンアミン。

【0088】化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')または(I''''')

の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')または(I''''')

は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')または(I''''')

は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0089】化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')、(I''')および(I''''')

(以下、本発明化合物と略記することがある)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、本発明化合物は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など)で標識されていてもよい。

【0090】本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。該光学異性体は、自体公知

の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0091】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0092】2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0093】3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0094】化合物(I')または(I'')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I')または(I'')に変換

する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')または(I'')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物

(I')または(I'')に変化する化合物をいう。化合物(I')または(I'')のプロドラッグとしては、化合物(I')または(I'')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I')または(I'')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など];化合物(I')または(I'')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I')または(I'')の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I')または(I'')のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I')または(I'')のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I')または(I'')から製造することができる。また、化合物(I')または(I'')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')または(I'')に変化するものであってもよい。なお、化合物(I)、(I'')、(I'')および(I'')もプロドラッグとして用いてよい。これらの化合物のプロドラッグとしては、前記化合物(I')または(I'')のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

【0095】本発明化合物は、以下に詳述する[製造法1]ないし[製造法10]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。なお、原料化合物として用いられる化合物(II)、化合物(III)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(IIIa)、化合物(IIIaa)、化合物(IIIab)、化合物(IIIac)、化合物(IIIb)、化合物(IIIc)、化合物(IVa)、化合物(IVb)、化合物(IVc)、化合物(IVd)、化合物(Va)、化合物(VIa)、化合物(VIaa)、化合物(VIIa)、化合物(VIIb)、化合物

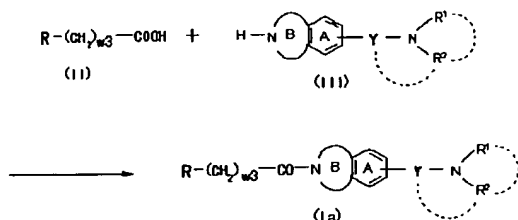
(VIIg)、化合物(VIIIe)、化合物(IXa)、化合物(IXb)、化合物(IXe)、化合物(IXg)、化合物(Xa)、化合物(Xb)、化合物(Xf)、化合物(XIa)、化合物(XIf)、化合物(XIg)は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物(I)などの塩として例示したものが用いられる。

【0096】下記の【製造法1】ないし【製造法10】において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0097】【製造法1】式(1)においてXが $-(CH_2)_wCO-$ (w 3は前記と同意義を示す)である化合物(1a)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化47】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【0098】i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)

などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0099】「塩基」としては、例えば

1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン)などのアミン類;例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常室温(0ないし30℃、以下同様)である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【0100】ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例え

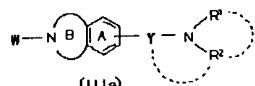
ば1ないし5個である。該「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【0101】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0102】また、式： $R-(CH_2)_wSO_2OH$ （記号は前記と同意義を示す）で表されるスルホン酸、または式： $R-(CH_2)_wSO_3H$ （記号は前記と同意義を示す）で表されるスルフィン酸を、上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」と同様の方法に付すことによって、それぞれ式（I）においてXが $-(CH_2)_wSO_2-$ または $-(CH_2)_wSO-$ （記号は前記と同意義を示す）である化合物を製造することができる。

【0103】化合物（II）は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物（III）は、自体公知の方法、例えば、ケミカルファーマシューティカルプレティン（Chem. Pharm. Bul. 1.），36，4377（1988）、特表平9-506885、特表平10-504315等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、化合物（III）は、式

【化48】



【式中、Wはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物を脱保護反応に付し、Wを除去することにより製造することができる。Wで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C

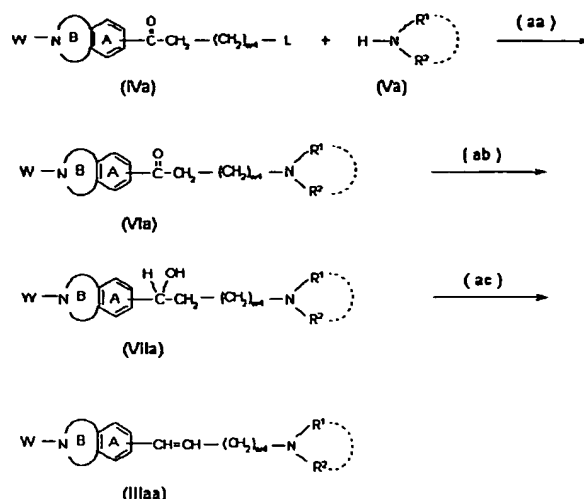
1-6アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリルなど）などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0104】脱保護反応は、例えば化合物（IIIa）を、鉱酸（例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等）等の酸またはアルカリ金属水酸化物（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）等の塩基の水溶液中、好ましくは20℃ないし140℃に保持することにより行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物（IIIa）に対して通常1ないし100当量、好ましくは1ないし40当量である。酸または塩基の強さは、通常、0.1規定ないし18規定、好ましくは1規定ないし12規定である。反応時間は、通常0.5時間ないし48時間、好ましくは1時間ないし24時間である。また、Wがtert-ブトキシカルボニル基等の場合、脱保護反応は、化合物（IIIa）を有機酸（例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等）に溶解し、通常-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃に保持することにより行うこともできる。該有機酸の使用量は、化合物（IIIa）に対して1ないし100当量、好ましくは1ないし40当量である。脱保護反応は、パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に、化合物（IIIa）を接触還元反応に付すことにより行うこともできる。

【0105】化合物（IIIa）は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、化合物（IIIa）のうち、YがC₂₋₆アルケニレン〔例えば、 $-CH=CH-(CH_2)_w-$ （wは前記と同意義を示す）〕である化合物（IIIaa）は、例えば以下の【反応式1-1】にしたがって製造することができる。

【反応式1-1】

【化49】



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

【0106】工程 (a a) では、化合物 (IV a) と化合物 (V a) との縮合反応により、化合物 (VI a) を製造する。Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ

(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

【0107】本縮合反応は、通常不活性溶媒中で行われる。該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。化合物 (Va) の使用量は、化合物 (IVa) に対し、1ないし100当量である。また、化合物 (Va) を反応溶媒量用いてもよい。反応温度は約-20℃ないし200

℃、好ましくは室温ないし100℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。本縮合反応は、塩基の存在下に行ってもよい。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、化合物 (IVa) に対し、0.1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

【0108】化合物 (IV a) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物 (IV a) は、例えば特開平6-166676等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。また、化合物 (V a) は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0109】工程 (a b) では、化合物 (VI a) を還元反応に付すことにより、化合物 (VII a) を製造する。本還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて行うことができる。還元反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドライド (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アングベンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. So

c.), 108, 3385 (1986)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等にしたがって行うことができる。

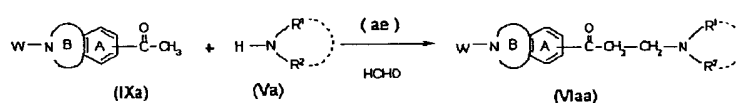
【0110】工程(ac)では、化合物(VIIa)を脱水反応に付すことにより、化合物(IIIaa)を製造する。本脱水反応は、加熱条件下あるいは室温下に、必要に応じ酸触媒(例、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体、ヨウ素など)を用いることによって行うことができる。また、脱水反応は、塩化チオニルピリジン、オキシ塩化リンピリジンなどの活性化剤を用いて行うこともできる。脱水反応は、例えばオーガニック シンセシス(Org. Synth.), I, 183 (1941)、オーガニック シンセシス(Org. Synth.), I, 430 (1941)、オーガニック シンセシス(Org. Synth.), III, 204 (1955)、オーガニック シンセシス(Org. Synth.), VI, 307 (198

8)、シンセシス(Synthesis), III, 1159 (1980)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 106, 6690 (1984)、テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.), 599 (1971)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0111】また、[反応式1-1]で用いられる化合物(VIa)のうち、w4が1である化合物(VIaa)は、例えば以下の[反応式1-2]に従い、化合物(IXa)、化合物(Va)およびホルムアルデヒドをマンニッヒ反応に付すことにより製造することができる。

[反応式1-2]

【化50】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

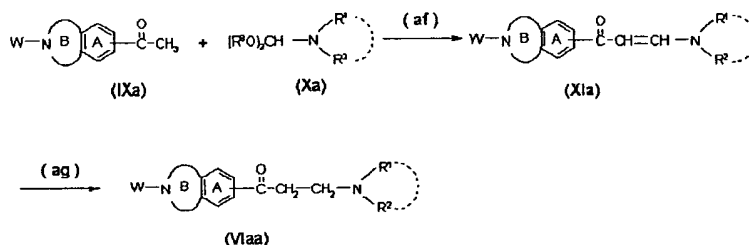
【0112】工程(ae)におけるマンニッヒ反応は、例えばオーガニック リアクションズ(Org. Reactions), I, 303 (1942)、テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.), 18, 1299 (1977)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。化合物(IXa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(IXa)は、例えばジャーナル オブ ケミカル ソサイエ

ティー パーキン トランスダクション 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1), 2993 (1994)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0113】化合物(VIaa)は、以下の[反応式1-3]によっても製造することができる。

[反応式1-3]

【化51】



[式中、R³はC₁₋₆アルキルを、その記号は前記と同意義を示す]

R³で示される「C₁₋₆アルキル」としては、前記R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0114】すなわち、

工程(af): 化合物(IXa)と化合物(Xa)との縮合反応、および

工程(ag): 化合物(XIa)の還元反応を、順次行うことにより、化合物(VIaa)を製造することができる。工程(af)は、自体公知の縮合反応を用いて行うことができる。縮合反応は、例えばジャーナル オブ

ヘテロサイクリック ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.), 30, 23 (1993)、ヘテロサイクルス(Heterocycles), 22, 195 (1984)等に記載の方法あるいはそれ

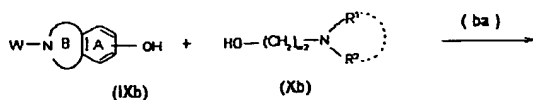
に準じた方法にしたがって行うことができる。化合物(Xa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。工程(ag)は、自体公知の還元反応(例、Pd/C等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、Et₃SiHなどの金属水素化物を用いた還元反応、NaBH(OAc)₃などの金属水素錯化合物を用いた還元反応等)を用いて行うことができる。還元反応は、例えばジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 76, 5014 (1954)、プレティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン(Bull. Chem. Soc. Jpn.), 45, 3506 (1972)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

【0115】化合物(IIIa)のうち、Yが-O-(CH

2) w_2- (w_2 は前記と同意義を示す)である化合物(IIIab)は、以下の【反応式2-1】に従い、化合物(IXb)と化合物(Xb)とを、例えば光延(Mitsunobu)反応の条件下、脱水反応に付すことにより製造することができる。

【反応式2-1】

【化52】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

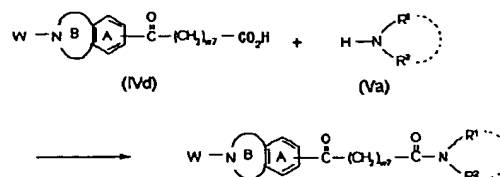
【0116】工程(ba)における脱水反応は、例えばシンセシス(Synthesis), 1(1981)、プレティン オブ ジ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン(Bull.Chem. Soc. Jpn.), 49, 510(1976)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。化合物(IXb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。化合物(Xb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法によ

り製造することができる。

【0117】化合物(IIIa)のうち、Yが $-\text{CO}-$ (C H_2) $_{W_7}-\text{CO}-$ (W_7 は前記と同意義を示す)である化合物(IIIac)は、以下の【反応式2-2】に従い、化合物(IVd)と化合物(Va)とを、前述の「アミド化反応」に付すことにより合成することができる。

【反応式2-2】

【化53】



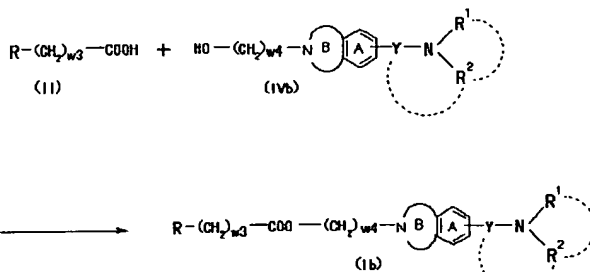
【式中の記号は前記と同意義を示す】

化合物(IVd)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0118】【製造法2】式(I)においてXが $-(\text{C H}_2)_{W_3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{W_4}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ib)は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

【化54】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

本反応では、化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IVb)とを、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に、不活性溶媒中で反応させる。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記【製造法1】において例示したものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

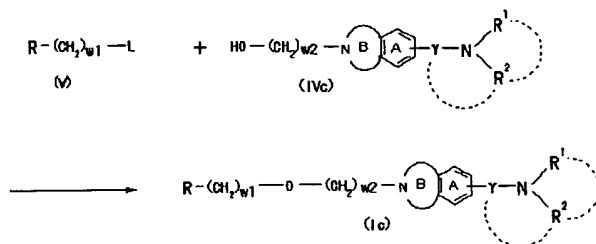
【0119】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。「塩基」としては、前記【製造法1】において例示

したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0120】【製造法3】式(I)においてXが $-(\text{C H}_2)_{W_1}\text{O}(\text{CH}_2)_{W_2}-$ (記号は前記と同意義を示す)である化合物(Ic)は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

(エーテル化反応)

【化55】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

本反応では、化合物 (IVc) と約 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 2 当量) の化合物 (V) とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、【製造法 1】において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、通常化合物 (V) に対して約 1 ないし 5 当量である。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は約 -20℃ ないし 100℃、好ましくは室温ないし 80℃ である。反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

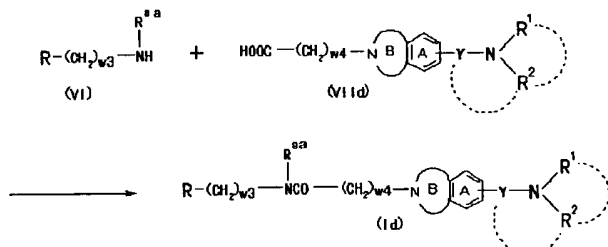
【0121】化合物 (V) において L で示される脱離基がヒドロキシである場合、化合物 (Ic) は、光延反応を

用いて製造することができる。該光延反応は、化合物 (V) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) の化合物 (IVc) とを、0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。反応温度は、通常 -20℃ ないし 50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。化合物 (IVc) は、自体公知の方法により製造することができる。

【0122】【製造法 4】式 (1) において X が $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{\text{Ba}}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す) である化合物 (Id) は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化 5 6】



【式中、R^{Ba} は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルを、その他の記号は前記と同意義を示す】

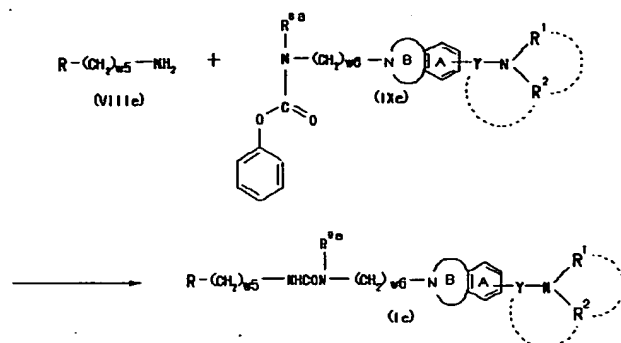
R^{Ba} で示される「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」としては、前記 R^B として例示したものが挙げられる。本反応は、前記した【製造法 1】に準じて行われる。化合物 (VI) は、自体公知の方法により製造することができる。化合物 (VII d) は、自体公知の方法により製造

することができる。

【0123】【製造法 5】式 (1) において X が $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NHCONR}^{\text{Ba}}(\text{CH}_2)_{w6}-$ (式中の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (Ie) は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

【化 5 7】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

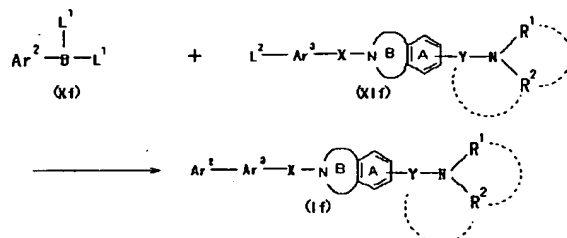
【0124】本反応では、化合物(IXe)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIIIe)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、前記【製造法1】において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用

いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常約-20℃ないし100℃、好ましくは室温ないし80℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。化合物(VIIIe)は、自体公知の方法により製造することができる。化合物(IXe)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0125】【製造法6】式(1)においてRが置換基を有していてもよい環集合芳香族基(Ar²-Ar³)である化合物(1f)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)

【化58】



【式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を；L¹はヒドロキシあるいはC₁₋₆アルキルを；L²はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す】

【0126】Ar²およびAr³で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記RまたはAr¹として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar²およびAr³が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar²-Ar³が置換基を有していてもよいビフェニルである場合が好ましい。アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavica), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0127】本反応では、化合物(Xf)と1ないし3当

量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI f)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。該「塩基」としては、前記【製造法1】において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。「塩基」の使用量は、例えば化合物(XI f)に対して、約1ないし10当量である。「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物(XI f)に対して、約0.01ないし1当量、好ましくは約0.01ないし0.5当量である。反応温度は、室温ないし150℃、好ましくは約80℃ないし150℃であ

る。反応時間は、例えば約1ないし48時間である。該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。化合物(Xf)は、自体公知の方法により製造することができる。化合物(XI f)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0128】【製造法7】式(I)において、YがC₂₋₆アルケニレン(例えば、CH=CHCH₂)である化合物(Ig)は、以下の【反応式3-1】によって製造することができる。すなわち、

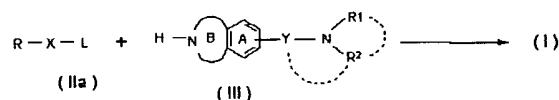
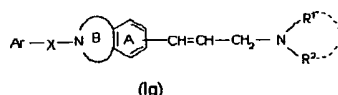
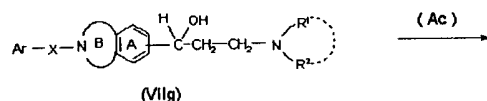
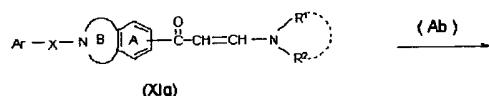
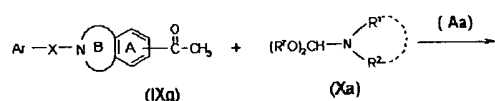
工程(Aa): 化合物(IXg)と化合物(Xa)との縮合反応、

工程(Ab): 化合物(XI g)の還元反応、および

工程(Ac): 化合物(VI g)の脱水反応を順次行うことにより、化合物(Ig)を製造することができる。

【反応式3-1】

【化59】



【式中の記号は前記と同意義を示す】

化合物(IIa)は、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

【0131】化合物(I')は、例えば以下の【製造法9】に従い、化合物(IIb)と化合物(IIIb)とを縮合

【式中の記号は前記と同意義を示す】

【0129】工程(Aa)における縮合反応は、例えば、前記工程(a f)と同様にして行うことができる。

工程(Ab)における還元反応は、自体公知の方法(例えば、Pd/C等の遷移金属触媒を用いた接触還元反応、Et₃SiHなどの金属水素化物を用いた還元反応、NaBH₄などの金属水素錯化合物を用いた還元反応等)を用いて行うことができる。また、本反応は、2段階で行うこともでき、例えば、前述の工程(ag)で述べた還元反応と同様の条件で二重結合を還元した後、NaBH₄などの金属水素錯化合物を用いてカルボニル基を還元してもよい。工程(Ac)における脱水反応は、例えば、前記工程(ac)と同様にして行うことができる。化合物(IXg)は、自体公知の方法により製造することができる。

【0130】化合物(I)は、以下の【製造法8】に従い、化合物(IIa)と化合物(III)とを縮合反応に付すことによっても製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程(a a)における縮合反応と同様にして行うことができる。

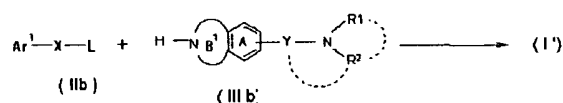
【製造法8】

【化60】

反応に付すことによっても製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程(a a)における縮合反応と同様にして行うことができる。

【製造法9】

【化61】

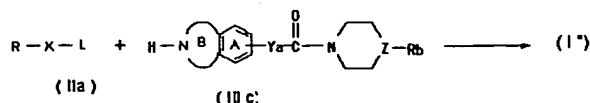


【式中の記号は前記と同意義を示す】

化合物(IIb)は、自体公知の方法あるいはそれに準じ

た方法により製造することができる。化合物 (IIIb) は、前記化合物 (III) と同様にして製造することができる。

【0132】化合物 (I'') は、例えば以下の【製造法10】に従い、化合物 (IIa) と化合物 (IIc) とを



【式中の記号は前記と同意義を示す】

化合物 (IIc) は、前記化合物 (III) と同様にして製造することができる。

【0133】前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【0134】かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0135】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、前記Wとして例示したアミノ基の保護基が用いられる。カルボキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチル

縮合反応に付すことによって製造することができる。該「縮合反応」は、前述の工程(a a)における縮合反応と同様にして行うことができる。

【製造法10】

【化62】

シリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0136】ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフランニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【0137】上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルプロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0138】本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様

の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【0139】本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

【0140】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0141】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ本発明化合物を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0142】ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、

白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0143】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0144】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0145】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、陰坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0146】本発明のMCH拮抗剤中の本発明化合物の含有量、および本発明の医薬組成物中の本発明化合物の含

有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である本発明化合物として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0147】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0148】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばビオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

【0149】ビッグアニド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導

体(例、INS-1など)であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0150】上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ソボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばビマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアブリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ビマゲドリン(pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

【0151】上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリブスタチンなどが挙げられる。

【0152】上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、B4177などが挙げられる。

【0153】上記「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害

薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばブラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0154】上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0155】前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0156】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセン

トを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。MS (APCI) およびMS (ESI) は、それぞれ大気圧科学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI) あるいは電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI) により測定した質量スペクトルである。

【0157】本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
(通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0158】本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン

RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
EIA	: エンザイムイムノアッセイ
Gly	: グリシン
Ala	: アラニン
Val	: バリン
Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pG1	: ピログルタミン酸
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキ サミド基

【0159】また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンスルホニル
CHO	: ホルミル
Bzl	: ベンジル
Cl ₂ Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル

DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bom	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0160】本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

【配列番号：1】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：2】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：3】ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：4】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：5】ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【配列番号：6】ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

【配列番号：7】ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

【配列番号：8】ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

【配列番号：9】ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：10】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：11】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：12】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：13】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：14】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：15】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：16】ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

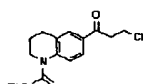
【0161】参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

【0162】

【実施例】参考例1

エチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート

【化63】



エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (14.5g, 70.4mmol) と 3-クロロプロピオンクロリド (7.39ml, 77.4mmol) のジクロロメタン溶液に塩化アルミニウム (23.5g, 176mmol) を水冷下で加えた後、室温で14時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (15.6g) をmp. 78-79℃の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.93 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.42 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ として

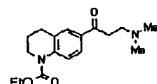
計算値：C, 60.91; H, 6.13; N, 4.74.

実験値：C, 61.20; H, 6.05; N, 4.74.

参考例2

エチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート

【化64】



参考例1で得られたエチル 6-(3-クロロプロパノイル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.0g, 50.7mmol) のジクロロメタン溶液に50%ジメチルアミン水溶液 (51mL) を室温で加えた後、2時間攪拌した。反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製し

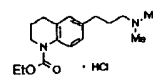
て、表題化合物 (16.3g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.96 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.79 (4H, m), 3.11 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0163】参考例3

エチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩

【化65】



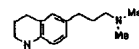
参考例2で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート (15.4g, 50.7mmol) のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン (64.8ml, 406mmol) を窒素雰囲気下で加えた後、室温で5日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。水層に8規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製した。得られた油状物のエーテル溶液に4規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生じた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (14.8g) を吸湿性の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.98 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例4

N,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン 2塩酸塩

【化66】



参考例3で得られたエチル 6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレート 塩酸塩 (14.5g, 44.4mmol) の濃塩酸 (200 mL) 溶液を120℃で16時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し減圧乾燥することにより表題化合物 (12.8g) をmp. 250℃ (decomp.) の吸湿性粉末として得た。

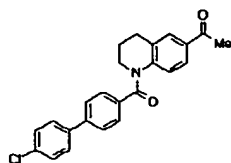
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.78 (4H, m), 2.41 (2H, t-like), 2.54 (6H, s), 2.60 (2H, t-like), 2.81 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.93 (3H, m). 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値：C, 57.73; H, 8.31; N, 9.62.

実験値：C, 57.44; H, 8.22; N, 9.47.

【0164】参考例5

1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノン
【化67】



4-(4-クロロフェニル)安息香酸 (1.05 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (15 mL) に、塩化オギザリル (0.39 mL) と N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を順次加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.7 g)、水酸化ナトリウム粉末 (0.31 g) と硫酸水素テトラブチルアンモニウム (12 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に加えた。混合物を室温で3時間攪拌したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (1.1 g) を mp 149-151℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.03-2.15 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38-7.61 (9H, m) 7.79 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ として

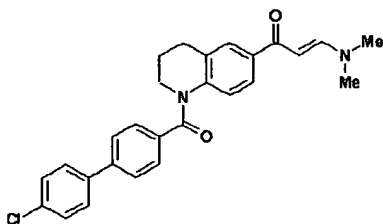
計算値: C, 73.94; H, 5.17; N, 3.59.

実験値: C, 73.79; H, 5.13; N, 3.57.

参考例6

(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

【化68】



参考例5で得た1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノン (0.65 g) と N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8 mL) の混合物を110℃ で16時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢

酸エチル) により精製した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (1.1 g) を mp 168-170℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.00-2.15 (2H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 5.64 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.53 (9H, m) 7.75-7.82 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ として

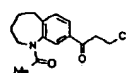
計算値: C, 72.88; H, 5.66; N, 6.30.

実験値: C, 72.58; H, 5.84; N, 6.20.

【0165】参考例7

1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン

【化69】



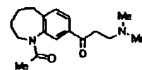
1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (17.5g, 92.5mmol) と 3-クロロプロピオニルクロリド (13.2mL, 139mmol) のジクロロエタン溶液に塩化アルミニウム (30.8g, 231mmol) を氷冷下で加えた後、50℃ で1日間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、ヘキサンから結晶化して表題化合物 (8.47g) を mp. 106-107℃ の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.87-2.08 (3H, m), 2.54-2.83 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.74 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

参考例8

1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン

【化70】



参考例7で得られた1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-クロロ-1-プロパノン (7.10g, 25.4mmol) のジクロロメタン溶液に50% ジメチルアミン水溶液 (27mL) を室温で加えた後、4時間攪拌した。反応液を分離後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、ヘキサンから結晶化して表題化合物 (5.38g) を mp. 68-70℃ の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.81

-2.07 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.59 (1H, m), 2.77 (4H, m), 3.13 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz).

元素分析値 $C_{17}H_{24}N_2O_2$ として

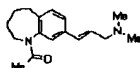
計算値: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71.

実験値: C, 70.87; H, 8.16; N, 9.44.

【0166】参考例9

(E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化71】



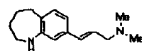
参考例8で得られた1-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン (5.00g, 17.3mmol) のトリフルオロ酢酸溶液にトリエチルシラン (22.2ml, 139mmol) を窒素雰囲気下で加えた後、室温で5日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルを加えて水で抽出した。水層に8規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、表題化合物 (2.74g) を油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (1H, m), 1.73-2.05 (5H, m), 2.28 (6H, s), 2.53-2.75 (4H, m), 3.08 (2H, dd, J = 0.8, 6.6 Hz), 4.69 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12-7.27 (3H, m).

参考例10

(E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン

【化72】



参考例9で得られた(E)-3-(1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン (2.73g, 9.95mmol) の濃塩酸溶液を120℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (1.49g) をmp. 87-88℃の無色粉末として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.74 (2H, m), 3.04 (4H, m), 3.78 (1H, br), 6.18 (1H, dt, J = 6.6, 16.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H,

dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz).

元素分析値 $C_{15}H_{22}N_2$ として

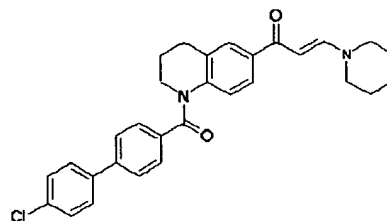
計算値: C, 78.21; H, 9.63; N, 12.16.

実験値: C, 78.15; H, 9.73; N, 12.23.

【0167】参考例11

(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オン

【化73】



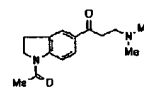
参考例6で得た(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン (0.29g) とピペリジン (3 ml) の混合物を110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた残査をジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (0.28 g) をmp 167-170℃の無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.57-1.70 (6H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.74 (1H, d, J=12.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.61 (9H, m) 7.72-7.78 (2H, m).

参考例12

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノン

【化74】



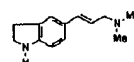
1-アセチルインドリンを用いて、参考例1および参考例2と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粘稠な油状物として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.21-2.33 (9H, m), 2.74 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.23 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.12 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.78-7.97 (2H, m) 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0168】参考例13

(E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化75】



1) 参考例12で得た1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノール (4.3 g) のメタノール溶液 (40 ml) に、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム (0.75 g) を加え、混合物を0-5℃で30分間攪拌した。反応液に水-氷を加えた後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン (3.3 g) を無色粉末として得た。

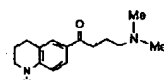
2) 上記1) で得た3-[1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン (3.3 g) と濃塩酸 (20 ml) の混合物を16時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧下濃縮し、水で希釈した後、2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物 (2.3 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.97-3.04 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=8.2$ Hz), ca. 3.8 (1H, br. s, NH), 5.98-6.09 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.19 (1H, s).

参考例14

1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノール

【化76】



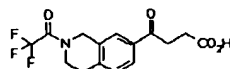
エチル 3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリンカルボキシレートを用いて、参考例1、参考例2および参考例4と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-2.00 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.37 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.4 (1H, br, NH), 6.39 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.60-7.64 (2H, m).

【0169】参考例15

4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸

【化77】



1) 無水トリフルオロ酢酸 (47.5 ml, 336 mmol) を1,

2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (25 g, 188 mmol) のTHF溶液 (100 ml) に0℃で滴下し、2時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残さに水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン43.5 gを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00-2.93 (2H, m), 3.92-3.80 (2H, m), 4.77 (2H, m), 7.28-7.13 (4H, m).

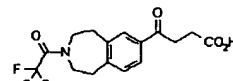
2) 上記1) で得た2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (10 g, 43.6 mmol) と無水コハク酸 (4.8 g, 48 mmol) のジクロロエタン混合物に、室温で塩化アルミニウム (26 g, 200 mmol) を少量ずつ加え、45℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、表題化合物7.5 gを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.58 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.84 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.93 (1H, m), 12.17 (1H, s).

参考例16

4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸

【化78】



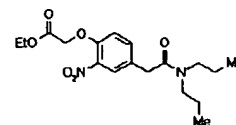
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例15と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.81 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.90-3.15 (4H, m), 3.29 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m), ca. 10 (1H, br).

【0170】参考例17

N,N-ジプロピル-4-(エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド

【化79】



1) (4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (50.4 g, 330 mmol) の酢酸溶液 (230 ml) に、氷冷下に硝酸 (24.5 ml, 398 mmol) の酢酸溶液 (20 ml) を、反応液の温度が10℃を越えないようにゆっくり滴下した。反応液を2時間攪拌後、水 (1 L) を滴下し、析出した結晶をろ取した。得ら

れた結晶を水洗後、乾燥し、(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (49 g) を mp 144-146℃の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

2) 上記1) で得た(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)酢酸 (25 g, 127 mmol)のTHF溶液 (100 ml)に塩化チオニル (50 ml, 680 mmol)を室温で滴下し、2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (250 ml)に溶解し、ジプロピルアミン (35 ml, 255 mmol)のクロロホルム溶液 (300 ml)に、氷冷下1時間かけて滴下した。滴下後、反応液を水および飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (26.5 g) を mp 55-57℃の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

3) 上記2) で得たN,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (3, 5 g, 17.8 mmol)およびプロモ酢酸エチル (3.0 ml, 26.7 mmol)のDMF溶液 (40 ml)に、炭酸カリウム (7.4 g, 53 mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (4.9 g, 75 %) を mp 79-80℃の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.68 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ として

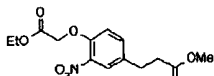
計算値: C, 59.00; H, 7.15; N, 7.65。

実験値: C, 58.92; H, 7.15; N, 7.85。

【0171】参考例18

3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル

【化80】



1) 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いて、参考例17の1)と同様の操作を行うことにより、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.95

(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。

融点: 80-82℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

2) 上記1) で得た3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸 (49 g, 232 mmol)のメタノール溶液 (500 ml)に塩化チオニル (15 ml)を滴下し、終夜室温で攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル (47 g) を粉末として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.68 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

融点: 60-62℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

3) 上記2) で得た3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを用いて、参考例17の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

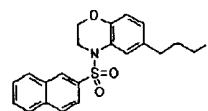
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.75 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

融点: 70-72℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0172】参考例19

3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン

【化81】



1) 参考例18で得た3-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを用いて、実施例133と同様の操作を行うことにより、3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキシ-6-イル)プロピオン酸メチルを粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.7-7.0 (3H, m)。

融点: 131-132℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

2) 上記1) で得た3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキシ-6-イル)プロピオン酸メチル (24 g, 102 mmol)のTHF (400 ml)溶液に、1規定のボラン/THF溶液 (150 ml, 150 mmol)を氷冷下加えた。反応液を室温で終夜攪拌後、6規定塩酸 (50 ml, 300 mmol)を加え2時間攪拌後、6規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩

水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣のアセトニトリル溶液 (300 ml) にトリエチルアミン (25 g, 250 mmol) を加えた後、2-ナフタレンスルホンクロリド (56 g, 250 mmol) のアセトニトリル溶液 (100 ml) を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣のアセトン溶液 (500 ml) にヨウ化ナトリウム (37.5 g, 250 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、表題化合物 (22 g) を粉末として得た。

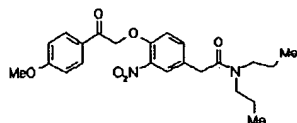
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0-2.2 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, s).

融点: 87-88 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

参考例 20

N,N-ジプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)カルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル]アセトアミド

【化82】



参考例 17 の 2) で得た N,N-ジプロピル-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて、参考例 17 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

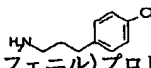
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

融点: 95-97 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0173】参考例 21

3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン

【化83】



1) 3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸 (5.00 g, 27.0 mmol) と塩化チオニル (3 ml) の混合物を2時間還流した後、過剰の塩化チオニルを減圧留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、 LiAlH_4 のテトラヒドロフラン懸濁液に0°Cでゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した後、ろ液を無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、3-(4-クロロフェニル)プロピルアルコール 4.6 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 上記 1) で得た 3-(4-クロロフェニル)プロピルアルコール (4.6 g, 27 mmol) とトリエチルアミン (3.78 ml, 27.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にメシルクロリド (2.10 ml, 27.1 mmol) を0°Cに加え、室温で30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、反応混合物とフタルイミドカリウム (5.02 g, 27.1 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、80°Cで10時間加熱攪拌した。得られる溶液に8N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 7.47 g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.10-7.82 (4H, m), 7.69-7.89 (4H, m).

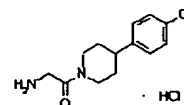
3) 上記 2) で得た 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (7.47 g, 24.8 mmol) とヒドラジン-水合物 (2.4 ml, 49.7 mmol) のエタノール溶液を10時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、表題化合物 3.66 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (2H, s), 7.08-7.29 (4H, m).

【0174】参考例 22

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルアミン 塩酸塩

【化84】



1) シアノリン酸ジエチル (1.29 ml) を4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩 (1.80 g)、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (1.49 g)、トリエチルアミン (2.38 ml) のDMF (80 ml) 溶液に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水で希釈し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製して、*tert*-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメート（2.48 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.56 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz).

2) 上記1) で得られた*tert*-ブチル-2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメート（2.48 g）を4規定塩化水素酢酸エチル溶液（50 ml）に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して表題化合物（2.16 g）を得た。

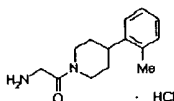
MS(ESI) (M+H): 253.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.00 (4H, m), 2.65-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (2H, m).

参考例 2 3

2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルアミン 塩酸塩

【化 8 5】



1) 4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジン 塩酸塩を用いて、参考例 2 2 の 1) と同様の操作を行うことにより、*tert*-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 5.58 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 上記1) で得た*tert*-ブチル-2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキシエチルカルバメートを用いて、参考例 2 2 の 2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

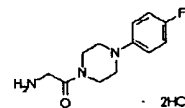
MS(ESI) (M+H): 233.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.00 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-2.91 (1H, m), 2.95-3.30 (2H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 8.25 (2H, m).

【0 1 7 5】参考例 2 4

2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルアミン 2塩酸塩

【化 8 6】



1) 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いて、参考例 2 2 の 1) と同様の操作を行うことにより、*tert*-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=5.1Hz), 3.79 (2H, t, J=5.1Hz), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.52 (1H, m), 6.85-7.05 (4H, m).

2) 上記1) で得た*tert*-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルカルバメートを用いて、参考例 2 2 の 2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

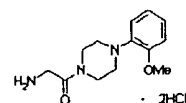
MS(ESI) (M+H): 238.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.25-3.60 (4H, m), 3.70-4.00 (6H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.30-7.50 (1H, m).

参考例 2 5

2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルアミン 2塩酸塩

【化 8 7】



1) 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用いて、参考例 2 2 の 1) と同様の操作を行うことにより、*tert*-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルカルバメートを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.00-3.07 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=5.4Hz), 3.82 (2H, t, J=5.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=4.5Hz), 5.56 (1H, m), 6.85-7.05 (4H, m).

2) 上記1) で得た*tert*-ブチル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチルカルバメートを用いて、参考例 2 2 の 2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

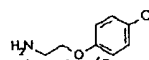
MS(ESI) (M+H): 250.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.20-3.50 (4H, m), 3.75-4.10 (6H, m), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz).

【0 1 7 6】参考例 2 6

2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミン

【化 8 8】



1) 4-クロロフェノール（2 g, 15.6 mmol）のジメチ

ルホルムアミド(20 ml)溶液に水素化ナトリウム (60% i n oil, 640 mg, 16 mmol)を加え、室温で30分攪拌した後、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (4 g, 15.6 mmol)を加え、50℃で2時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1.00 gを粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.10-7.82 (4H, m), 7.69-7.89 (4H, m).

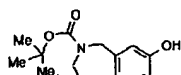
2) 上記1) で得た2-[3-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、参考例21の3)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.40 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz).

参考例27

tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート

【化89】



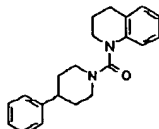
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-オール臭化水素酸塩 (12.0g, 49.2mmol) のクロロホルム (40ml) と水 (40ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム (40ml) と二炭酸tert-ブチルを0℃で加え、室温で16時間攪拌した。得られる混合液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより粉末として、表題化合物 (7.99g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.61-6.70 (2H, m), 6.98 (1H, m).

【0177】参考例28

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化90】



1) 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1ml, 7.97mmol) をTHF (20ml)に溶解し、ピリジン (1.58ml, 15.93mmol)を加え、氷冷した。反応液にクロロギ酸 p-ニトロフェニル (1.61g, 7.97mmol)を加え、室温で4時間攪拌した

後、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して、4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート 2.57gを淡黄色液体として得た。

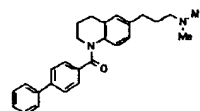
2) 上記1) で得た4-ニトロフェニル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートをDMSO (10ml)に溶解し、4-フェニルピペリジン 塩酸塩 (1.58g, 7.97mmol)、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.09ml, 8.36mmol)を加え、室温で22.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 60mlを加え、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、淡黄色液体として表題化合物 2.10gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, dd, J=6.6 and 6.9Hz), 2.85 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=6.1Hz), 3.95 (2H, m), 6.90 (1H, m), 7.04-7.32 (8H, m).

【0178】実施例1

3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン

【化91】



参考例4で得たN,N-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-1-プロパンアミン 2塩酸塩 (400mg, 1.37mmol) とトリエチルアミン (669ml, 4.81mmol) のジメチルホルムアミド溶液に塩化ビフェニルカルボニル (327mg, 1.51mmol) を氷冷下で加えた後、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) により精製して、ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 (113mg) をmp. 100-101℃の無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.26 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.92 (2H, t-like), 6.72 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.35-7.60 (9H, m).

元素分析値 C₂₇H₃₀N₂Oとして

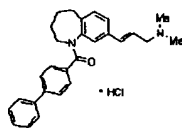
計算値: C, 81.37; H, 7.59; N, 7.03.

実験値: C, 81.26; H, 7.46; N, 7.05.

実施例2

(E)-3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-

ジメチル-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩
【化92】



参考例10で得た(E)-N,N-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-2-プロペン-1-アミン(300mg, 1.30mmol)、水酸化ナトリウム(130mg, 3.26mmol)と硫酸水素テトラブチルアンモニウム(4.4mg, 13.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液に塩化ビフェニルカルボニル(423mg, 1.95mmol)を氷冷下で加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製した。得られた油状物に4規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物(124mg)をmp. 112-113℃の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.53 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.77-3.07 (6H, m), 5.04 (1H, m), 5.93 (1H, dt, J = 6.6, 15.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.68 (1H, s), 7.02-7.51 (11H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

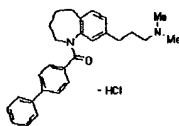
計算値: C, 70.94; H, 7.23; N, 5.91.

実験値: C, 71.40; H, 7.31; N, 6.11.

【0179】実施例3

3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン 塩酸塩

【化93】



実施例2で得た(E)-3-[1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン(238mg, 0.580mmol)のテトラヒドロフラン溶液にパラジウム-炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下で1.5日間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製した。得られた油状物に4規定塩化水素-酢酸エチルを加え、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物(97.9mg)をmp. 84-86℃の無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , フリー塩基) δ 1.35-1.52 (3H, m), 1.93-2.00 (10H, m), 2.33 (2H, m), 2.79-3.02 (4H, m), 5.04 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.52 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

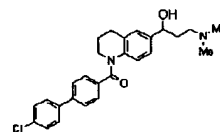
計算値: C, 72.01; H, 7.55; N, 6.00.

実験値: C, 71.88; H, 7.56; N, 5.99.

実施例4

3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン

【化94】



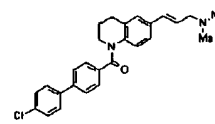
参考例6で得た(E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン(0.3g)のメタノール(30ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.6g)を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)により精製して、表題化合物(0.1g)を非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.04 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.70-6.75 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

【0180】実施例5

(E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化95】



実施例4で得た3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(0.1g)の酢酸(1mL)溶液に濃硫酸(4滴)を加え、50-55℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、ジエチルエーテルから結晶化して表題化合物（75 mg）をmp 162-164℃の無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.02-2.13 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.85 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.04 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.93 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 6.16 (1H, dt, $J = 6.4, 15.9\text{ Hz}$), 6.40 (1H, d, $J = 15.9\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.37-7.53 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ として

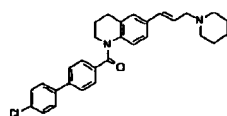
計算値：C, 75.25; H, 6.31; N, 6.50.

実験値：C, 74.90; H, 6.52; N, 6.35.

実施例 6

1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-6-[(E)-3-ピペリジノ-1-プロベニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化96】



参考例 11 で得た (E)-1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-ピペリジノ-2-プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 141-143℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42-1.65 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.35-2.48 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.08 (2H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 6.20 (1H, dt, $J = 6.7, 15.6\text{ Hz}$), 6.38 (1H, d, $J = 15.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.38-7.52 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ として

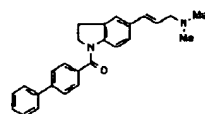
計算値：C, 76.50; H, 6.63; N, 5.95.

実験値：C, 76.40; H, 6.64; N, 5.65.

【0181】実施例 7

(E)-3-[1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化97】



参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を

mp 174-176℃の無色結晶として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.13 (2H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 4.15 (2H, br), 6.11-6.23 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.9\text{ Hz}$), 7.06-7.28 (2H, m), 7.36-7.51 (3H, m), 7.61-7.70 (7H, m).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ として

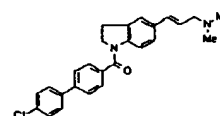
計算値：C, 81.64; H, 6.85; N, 7.32.

実験値：C, 81.31; H, 6.84; N, 7.29.

実施例 8

(E)-3-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化98】



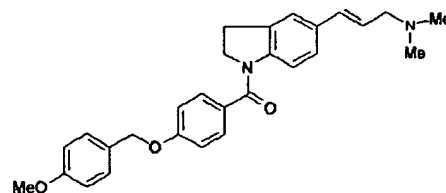
参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 208-211℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.27 (6H, s), 3.06 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.12 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 4.14 (2H, br), 6.12-6.23 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.3\text{ Hz}$), 7.06-7.28 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.63 (5H, s).

【0182】実施例 9

(E)-3-[1-[(4-(4-メトキシベンジル)オキシ)ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミン

【化99】



参考例 13 で得た (E)-3-[2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-N,N-ジメチル-2-プロペン-1-アミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物をmp 164-166℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.27 (6H, s), 3.04-3.12 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.10-6.21 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 15.9\text{ Hz}$), 6.90-7.30 (7H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ として

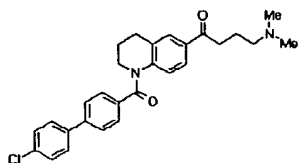
計算値：C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

実験値：C, 75.77; H, 6.86; N, 6.21.

実施例 10

1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノン

【化100】



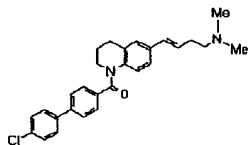
参考例14で得た1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノンを用いて、参考例5と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.84-1.96 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90-3.20 (4H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38-7.62 (9H, m), 7.82 (1H, s).

【0183】実施例11

(E)-4-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-N,N-ジメチル-3-ブテン-1-アミン

【化101】



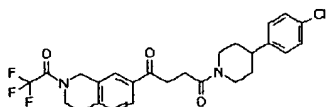
実施例10で得た1-[1-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-1-ブタノンを用いて、実施例4および実施例5と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp142-144℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01-2.11 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.28-2.43 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.06-6.18 (1H, m), 6.32 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.63 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.37-7.52 (8H, m).

【0184】実施例12

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン

【化102】



参考例15で得た4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン

ル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸(1.0 g, 3.04 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン塩酸塩(708 mg, 3.05 mmol)とトリエチルアミン(0.85 ml, 6.1 mmol)のジメチルホルムアミド(8 ml)溶液を室温で20分攪拌した後、0℃に冷却した。シアノリン酸ジエチル(0.463 ml, 3.05 mmol)を反応混合物に加え、0℃で30分攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製して、表題化合物1.1 gを無色結晶として得た。

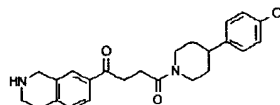
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.81 (2H, m), 7.31-7.12 (5H, m), 7.93-7.79 (2H, m).

融点: 142℃ (dec.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例13

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ブタノン

【化103】



実施例12で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ブタノン(1.1 g, 2.17 mmol)と炭酸カリウム(900 mg, 6.5 mmol)の水(10 ml)-メタノール(40 ml)混合溶液を、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、表題化合物810 mgを無色粉末として得た。

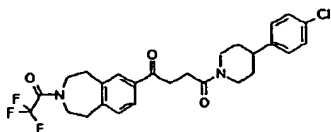
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.91-2.61 (6H, m), 3.19 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.28-7.12 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 121-122℃ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0185】実施例14

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化104】



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-2.00 (4H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.64-3.84 (4H, m), 4.04-4.21 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.34 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 62.25; H, 5.42; N, 5.38.

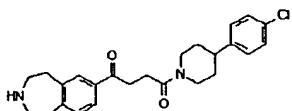
実験値: C, 62.23; H, 5.44; N, 5.29.

融点: 131-132 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 15

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン

【化105】



実施例 14 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタンオンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-2.00 (4H, m), 2.57-2.88 (5H, m), 2.98 (8H, br), 3.07-3.27 (1H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05-4.21 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 7.10-7.34 (5H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 70.66; H, 6.88; N, 6.59.

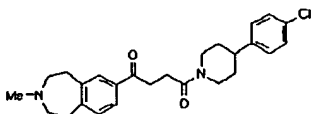
実験値: C, 70.22; H, 7.13; N, 6.51.

融点: 148-149 °C (結晶化溶媒: エタノール)

【0186】実施例 16

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン

【化106】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン (0.3g, 0.70mmol)、ホルムアルデヒド (0.086ml, 1.06 mmol) およびギ酸 (0.9ml) の混合物を 100°C で 4 時間加熱した後、水に注ぎ、8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール = 10 : 1) で精製して、表題化合物 0.15g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-2.00 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.47-2.88 (8H, m), 2.95-3.06 (4H, m), 3.08-3.28 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.07-4.21 (1H, m), 4.71-4.86 (1H, m), 7.08-7.34 (5H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 71.14; H, 7.12; N, 6.38.

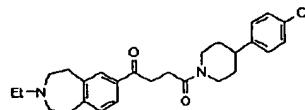
実験値: C, 70.92; H, 7.35; N, 6.41.

融点: 143-145 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 17

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタンオン

【化107】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタンオン (200 mg, 0.47mmol)、ヨードエタン (0.0376 ml, 0.47 mmol) と炭酸カリウム (138 mg, 1.0mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を、室温で 12 時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、アルミナシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 101 mg を無色粉末として得た。

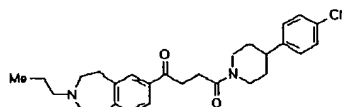
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.72-2.52 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.13 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 156-157 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0187】実施例 18

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(3-プロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化108】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

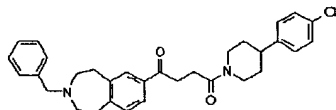
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.72-2.66 (6H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 151-152 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 19

1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化109】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

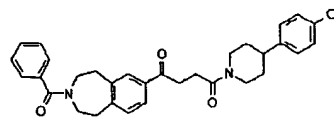
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.72-2.65 (6H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.64 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0188】実施例 20

1-(3-ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化110】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

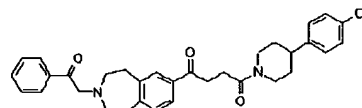
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.17-2.59 (9H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (10H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 158-160 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 21

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化111】



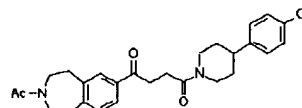
実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.86-2.58 (8H, m), 3.03 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.96 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.55-7.43 (3H, m), 7.79 (2H, m), 8.05 (2H, m).

融点: 108-109 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0189】実施例 22

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化112】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンをを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末と

して得た。

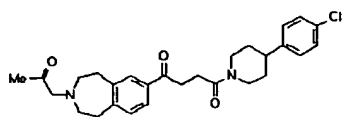
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.58 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.11 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.76-3.58 (4H, m), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 110-112 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 3

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(2-オキソプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化 1 1 3】



実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

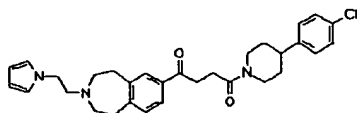
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.67 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.00 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.78-3.32 (4H, m), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).

融点: 119-120 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0 1 9 0】実施例 2 4

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化 1 1 4】



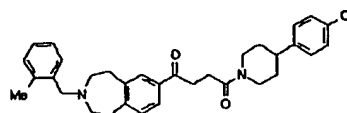
実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.95-2.59 (14H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.18-4.00 (3H, m), 4.75 (1H, m), 6.15 (2H, m), 6.70 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.81 (2H, m).
融点: 96-97 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 5

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(2-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化 1 1 5】



実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

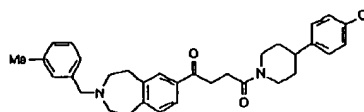
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 108-109 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0 1 9 1】実施例 2 6

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(3-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化 1 1 6】



実施例 1 5 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

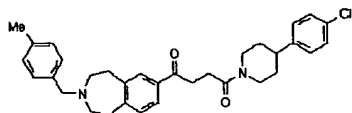
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.72-2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 127-128 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 7

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-(4-メチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化 1 1 7】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

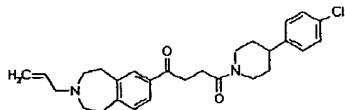
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (6H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (9H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 137-138 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0192】実施例 28

1-(3-アリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

【化118】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

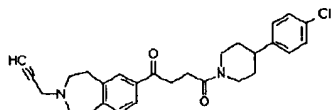
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.65 (7H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 5.23-5.15 (2H, m), 5.90 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 136-137 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 29

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2-プロピニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン

【化119】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末と

して得た。

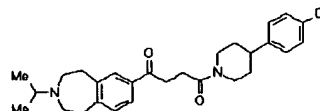
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.21 (1H, s), 3.43-2.58 (15H, m), 4.13 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.07 (1H, m), 5.84 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 132-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0193】実施例 30

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化120】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

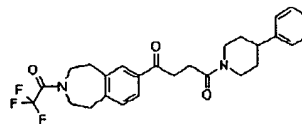
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.64 (7H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 139-140 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 31

4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン

【化121】



参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.78 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 2.98-3.10 (4H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.67-3.83 (4H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ として

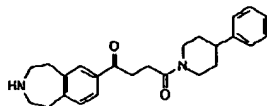
計算値: C, 66.65; H, 6.01; N, 5.76.

実験値: C, 66.45; H, 6.09; N, 5.56.

融点：132-133 °C (結晶化溶媒：イソプロパノール)

【0194】実施例32

4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン
【化122】



実施例31で得た4-オキソ-4-(フェニル-1-ピペリジニル)-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (5H, m), 2.60-2.87 (4H, m), 2.97 (8H, br), 3.12-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.08-4.20 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 7.16-7.37 (6H, m), 7.77-7.82 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 76.89; H, 7.74; N, 7.17.

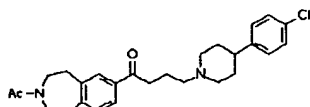
実験値: C, 76.44; H, 7.68; N, 7.02.

融点: 114 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例33

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン

【化123】



1) 3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(2 g, 10.5 mmol)と4-クロロブチリクロリド(1.56 g, 11 mmol)のニトロエタン(5 ml)混合液に、室温で塩化アルミニウム(2.9 g, 21.7 mmol)を少量ずつ加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタノン(2.9g)を得た。

2) 上記1)で得た1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-クロロ-1-ブタノン(0.75 g, 2.55 mmol)、4-クロロフェニルピペリジン(5.1 g, 5.1 mmol)とよう化カリウム(0.05 g)のトルエン混合物(15ml)を16時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶

媒: 酢酸エチル: メタノール = 1 : 1)で精製し、表題化合物0.6 gを無色粉末として得た。

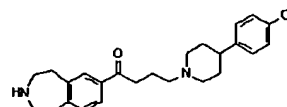
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.25 (11H, m), 2.37-2.56 (3H, m), 2.90-3.12 (8H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 7.07-7.31 (5H, m), 7.72-7.82 (2H, m).

融点: 131-132 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

【0195】実施例34

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化124】



実施例33で得られた1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノンを用いて、参考例10と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.53-2.13 (9H, m), 2.35-2.55 (3H, m), 2.90-3.10 (12H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.68-7.80 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値: C, 62.05; H, 6.87; N, 5.79.

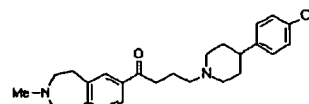
実験値: C, 61.93; H, 6.78; N, 5.48.

融点: 243-247 °C (dec.) (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例35

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化125】



実施例34で得られた4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例16と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.62-2.20 (8H, m), 2.36-2.67 (10H, m), 2.93-3.15 (8H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.60; H, 7.16; N, 5.53.

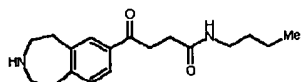
実験値: C, 61.73; H, 7.32; N, 5.48.

融点: 248-252 °C (dec.) (結晶化溶媒: イソプロパノール)

【0196】実施例36

N-ブチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化126】



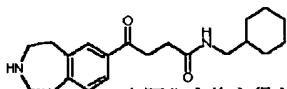
参考例16で得た4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸 (30.2 mg, 0.088 mmol)、n-ブチルアミン (5.9 mg, 0.08 mol)、カルボジイミド樹脂 (136 mg, 0.12 mmol, 0.88mmol/g) をジクロロメタン (1 ml) 中、室温で12時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮後、反応混合物にメタノール (500 μ l) と炭酸カリウム (331 mg, 2.4 mmol) の水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を留去後、分取液体クロマトグラフィー (展開溶媒: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水/0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル= 90/10~10/90) で精製して、表題化合物10.2 mgを無色粉末として得た。

MS (ESI) (M+1): 303

実施例37

N-(シクロヘキシルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化127】



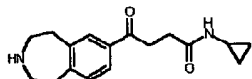
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 343

【0197】実施例38

N-シクロプロピル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化128】



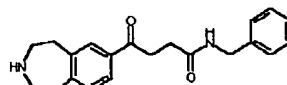
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 287

実施例39

N-ベンジル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化129】



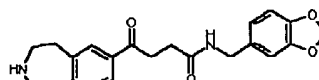
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 337

実施例40

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化130】



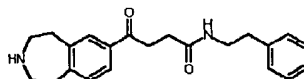
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 381

実施例41

4-オキソ-N-(2-フェネチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化131】



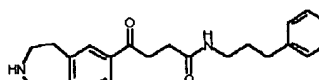
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 351

【0198】実施例42

4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化132】



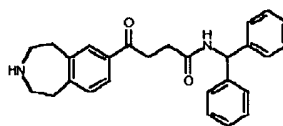
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 365

実施例43

N-ペンズヒドリル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化133】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

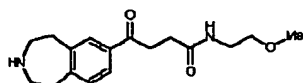
MS (ESI) (M+1): 413

実施例44

N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリ

フルオロ酢酸塩

【化134】



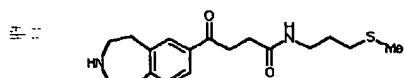
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 305

実施例45

N-[3-(メチルチオ)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化135】



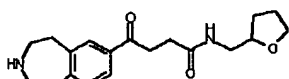
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 335

【0199】実施例46

4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化136】



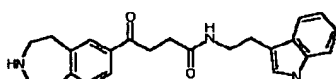
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 331

実施例47

N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化137】



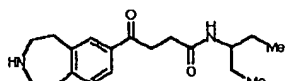
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 390

実施例48

N-(1-エチルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化138】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

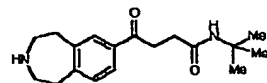
MS(ESI) (M+1): 317

実施例49

N-(tert-ブチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオ

ロ酢酸塩

【化139】



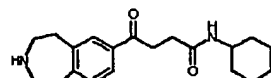
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 303

【0200】実施例50

N-(シクロヘキシル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化140】



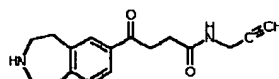
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 329

実施例51

4-オキソ-N-プロパ-2-イニル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化141】



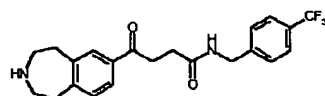
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 285

実施例52

4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化142】



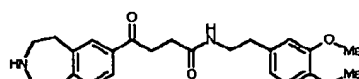
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 405

実施例53

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化143】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

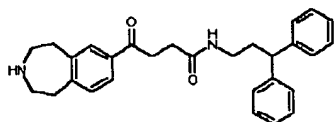
MS(ESI) (M+1): 411

【0201】実施例54

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テ

トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩

【化144】



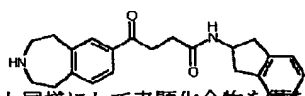
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 441

実施例55

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化145】



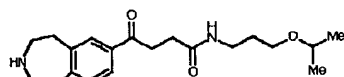
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 363

実施例56

N-(3-イソプロポキシプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化146】

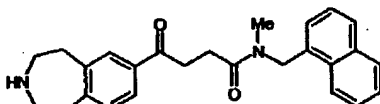


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 347

実施例57

N-(3-フリルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩



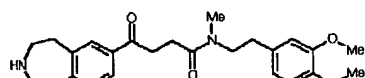
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 401

実施例61

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

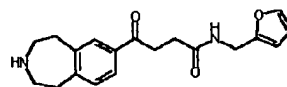
【化151】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 425

【化147】



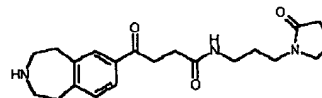
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 327

【0202】実施例58

4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化148】



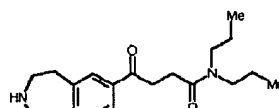
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 372

実施例59

4-オキソ-N,N-ジプロピル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化149】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 331

実施例60

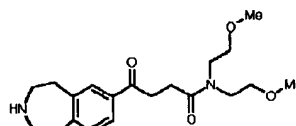
N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化150】

【0203】実施例62

N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化152】

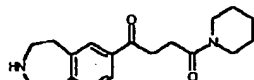


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 363

実施例 6 3

4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化153】

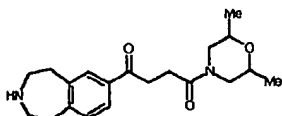


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 315

実施例 6 4

4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化154】

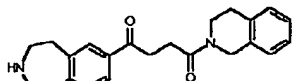


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 345

実施例 6 5

4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化155】

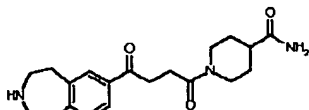


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 363

【0204】実施例 6 6

1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピペリジン-4-カルボキシアミド トリフルオロ酢酸塩
【化156】

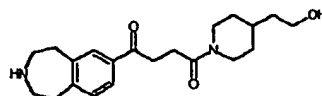


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

実施例 6 7

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化157】

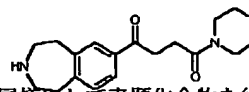


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 359

実施例 6 8

4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-チオモルフォリン-4-イルブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化158】

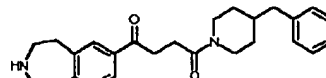


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 333

実施例 6 9

4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
【化159】

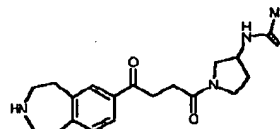


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 405

【0205】実施例 7 0

N-[1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピロリジン-3-イル]アセタミド トリフルオロ酢酸塩
【化160】

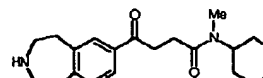


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

実施例 7 1

N-シクロヘキシル-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩
【化161】



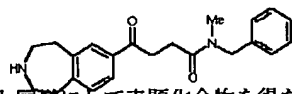
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 343

実施例 7 2

N-ベンジル-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒド

ロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフル
 オロ酢酸塩
 【化162】

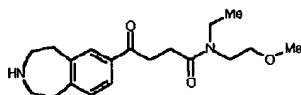


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 351

実施例73

N-エチル-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-
 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミ
 ド トリフルオロ酢酸塩
 【化163】

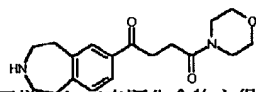


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 333

【0206】実施例74

4-モルフォリン-4-イル-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリ
 フルオロ酢酸塩
 【化164】

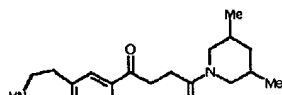


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 317

実施例75

4-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,
 4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
 -1-オン トリフルオロ酢酸塩
 【化165】

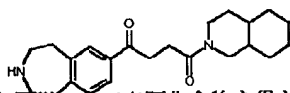


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 343

実施例76

4-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル-4-オキソ-1-
 (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)
 ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
 【化166】

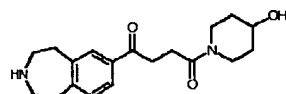


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 369

実施例77

4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,
 4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン
 -1-オン トリフルオロ酢酸塩
 【化167】

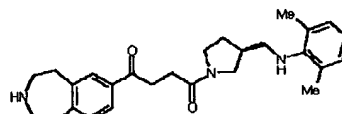


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 331

【0207】実施例78

4-((2S)-2-[[[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]メチル]ピ
 ロリジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-
 1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフル
 オロ酢酸塩
 【化168】

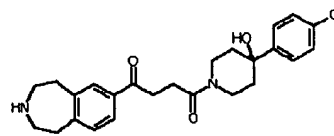


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 434

実施例79

4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-
 イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ
 アゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩
 【化169】

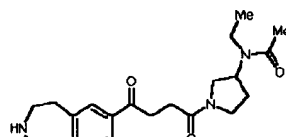


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 441

実施例80

N-エチル-N-[1-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H
 -3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピロリジン-3-
 イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
 【化170】



実施例36と同様にして表題化合物を得た。

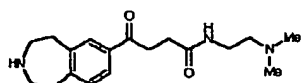
MS(ESI) (M+1): 386

実施例81

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-
 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミ
 ド トリフルオロ酢酸塩

ド トリフルオロ酢酸塩

【化171】



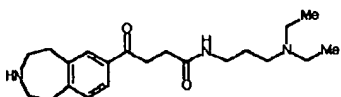
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 318

【0208】実施例82

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化172】



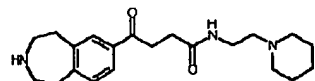
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 360

実施例83

4-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化173】



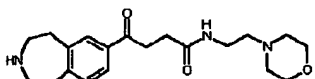
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 358

実施例84

N-(2-モルフォリン-4-イルエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化174】



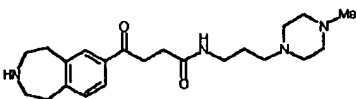
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 360

実施例85

N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化175】



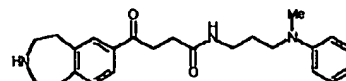
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 387

【0209】実施例86

N-[3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化176】



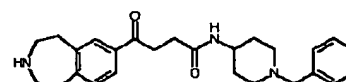
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 394

実施例87

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化177】



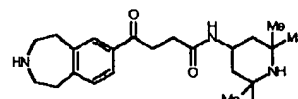
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 420

実施例88

4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化178】



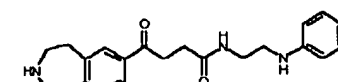
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 386

実施例89

N-(2-アニリノエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化179】



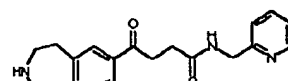
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 366

【0210】実施例90

4-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化180】

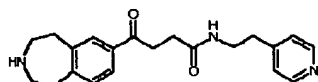


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 338

実施例 9 1

4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化181】

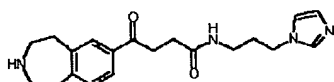


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 352

実施例 9 2

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化182】

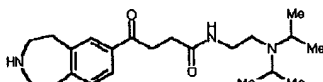


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 355

実施例 9 3

N-[3-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化183】

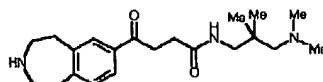


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 374

【0211】 実施例 9 4

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化184】

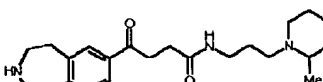


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 360

実施例 9 5

N-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化185】

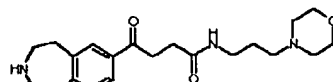


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 386

実施例 9 6

N-(3-モルフォリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化186】

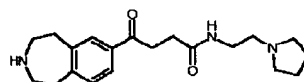


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 374

実施例 9 7

4-オキソ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化187】

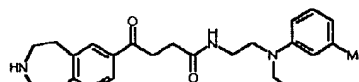


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 344

【0212】 実施例 9 8

N-[2-[エチル(2-メチルフェニル)アミノ]エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化188】

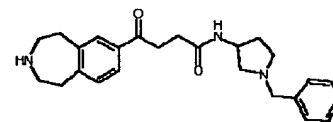


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 408

実施例 9 9

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化189】

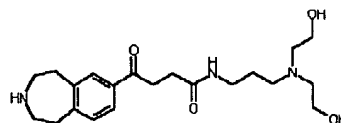


実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 406

実施例 1 0 0

N-[3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド
トリフルオロ酢酸塩
【化190】



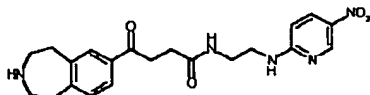
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 392

実施例 101

N-[3-[(5-ニトロピリジン)アミノ]エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化191】



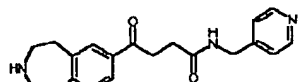
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 412

【0213】実施例 102

4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化192】



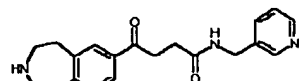
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 338

実施例 103

4-オキソ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化193】



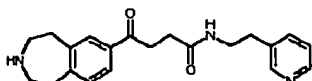
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 338

実施例 104

4-オキソ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化194】



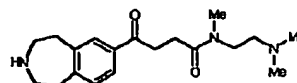
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 352

実施例 105

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンヒドラジド トリフルオロ酢酸塩

【化195】



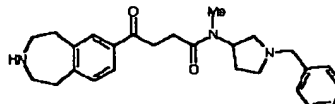
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 332

【0214】実施例 106

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N-メチル-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化196】



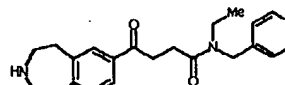
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 420

実施例 107

N-エチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化197】



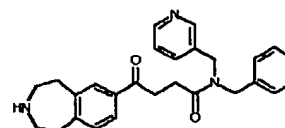
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 366

実施例 108

4-オキソ-N,N-ビス(ピリジン-3-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化198】



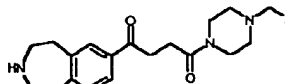
実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 429

実施例 109

4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化199】

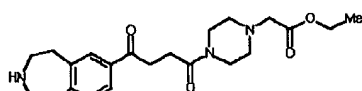


実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

【0215】実施例 110

エチル[4-[4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタノイル]ピペラジン-1-イル]アセテート トリフルオロ酢酸塩
【化200】



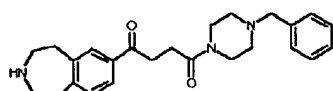
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 401

実施例111

4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化201】



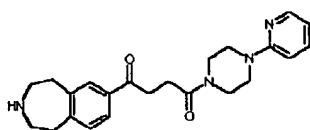
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 406

実施例112

4-オキソ-4-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化202】



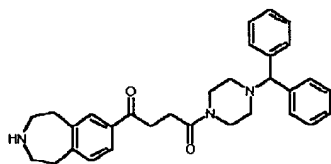
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 393

実施例113

4-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化203】



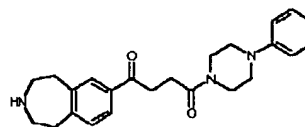
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 482

実施例114

4-オキソ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化204】



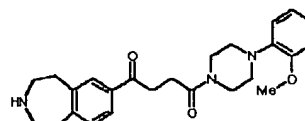
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 392

【0216】実施例115

4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化205】

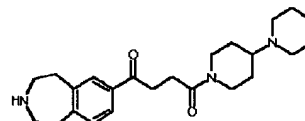


実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 432 実施例116

4-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化206】



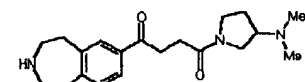
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 398

実施例117

4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化207】



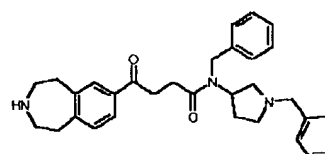
実施例36と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 344

実施例118

N-ベンジル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化208】



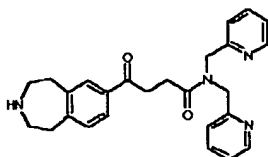
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 496

実施例 1 1 9

4-オキソ-N,N-ビス(ピリジン-2-イルメチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 2 0 9】



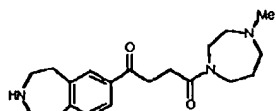
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 429

【0 2 1 7】実施例 1 2 0

4-(4-メチル-1,4-ジアゼピン-1-イル)-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 0】



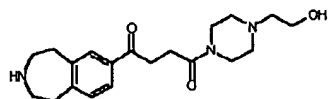
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 344

実施例 1 2 1

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 1】



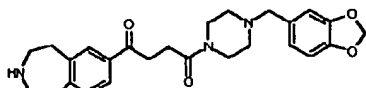
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 360

実施例 1 2 2

4-[4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 2】



実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

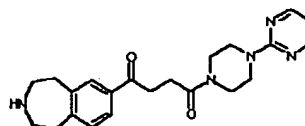
MS (APCI) (M+1): 450

実施例 1 2 3

4-オキソ-4-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イ

ル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 3】



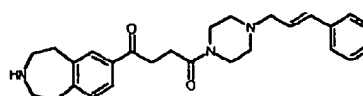
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 394

【0 2 1 8】実施例 1 2 4

4-オキソ-4-[4-[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 4】



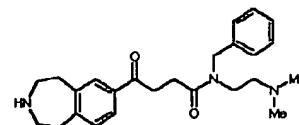
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI) (M+1): 432

実施例 1 2 5

N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 5】



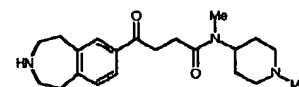
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 408

実施例 1 2 6

N-メチル-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 6】



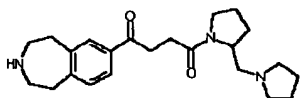
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS (APCI) (M+1): 358

実施例 1 2 7

4-オキソ-4-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 7】



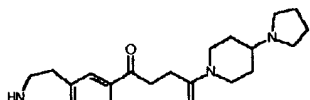
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 384

【0219】実施例 128

4-オキソ-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化218】



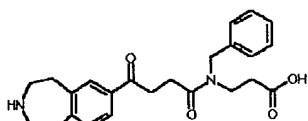
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 384

実施例 129

N-ベンジル-N-(2-カルボキシエチル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化219】



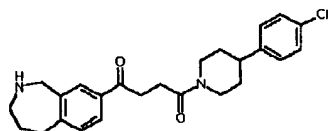
実施例 3 6 と同様にして表題化合物を得た。

MS(ESI) (M+1): 409

【0220】実施例 130

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノン

【化220】



1) 2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.08 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.89 (2H, m), 4.73 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.84-7.88 (2H, m), 12.16 (1H, s).

2) 上記 1) で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8

-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

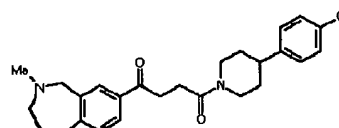
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57-1.90 (6H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, m), 3.12-3.24 (3H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, s), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 122-124 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 131

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化221】



実施例 130 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

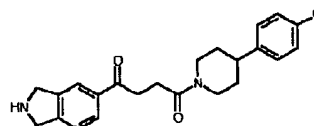
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57-1.94 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 4.14 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.83 (2H, m).

融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 132

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化222】



1) 2-(トリフルオロアセチル) イソインドールを用いて、参考例 15 と同様の操作を行うことにより、4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2H, m), 5.12 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 12.16 (1H, s).

2) 上記1) で得た4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例12および実施例13と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

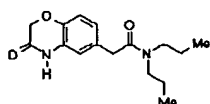
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.58-2.74 (2H, s), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.04 (1H, s), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0221】実施例133

N,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)アセトアミド

【化223】



参考例17で得たN,N-ジプロピル-(4-エトキシカルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (11 g, 30.0 mmol) のエタノール溶液 (500 ml) に10 %パラジウム-炭素 (2.5 g) を加え、常圧下に室温で接触水素添加反応に付した。反応終了後、触媒をろ去し、得られたろ液を濃縮した。残渣をトルエン (500 ml) に溶解し、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (8.4 g) を mp 121-122 °C の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.15-3.4 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 9.1-9.4 (1H, br). 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ として

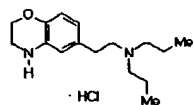
計算値: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65.

実験値: C, 66.07; H, 7.37; N, 9.59.

実施例134

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン塩酸塩

【化224】



実施例133で得たN,N-ジプロピル-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オキソ-6-イル)アセトアミド (10 g, 34.4 mmol) のTHF (200 ml) 溶液に1規定のボラン/THF溶液 (140 ml, 140 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した後、氷冷下、反応液に6規定塩酸 (30 ml, 180 mmol) を滴下した。反応液を6規定水酸化ナトリウム水溶液

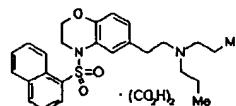
で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物 (6.8 g) を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 0.91 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.84 (4H, brs), 3.41 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.6-4.0 (1H, br), 4.22 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m).

【0222】実施例135

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンシュウ酸塩

【化225】



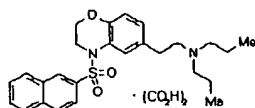
実施例134で得た3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩 (300 mg, 1.14 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (140 mg, 1.14 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 ml, 3.43 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 ml) に、1-ナフタレンスルホニルクロリド (388 mg, 1.72 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製し、シュウ酸 (1当量) を加えた後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (220 mg) を、mp 144-145 °C の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 0.89 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.65 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.3-7.6 (4H, m), 7.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.2-8.4 (2H, m).

実施例136

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンシュウ酸塩

【化226】



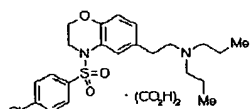
実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.71 (4H, brs), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

【0223】実施例 137

4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化227】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.69 (4H, brs), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).

元素分析値 C₂₄H₃₁ClN₂O₇S として

計算値: C, 54.70; H, 5.93; N, 5.32.

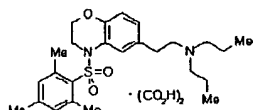
実験値: C, 54.46; H, 5.88; N, 5.29.

融点: 130-133°C (結晶化溶媒: アセトン)

実施例 138

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化228】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

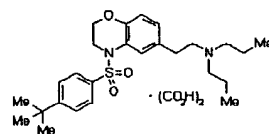
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.88 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.3-1.6 (4H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.57 (6H, s), 3.83 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.8-6.85 (2H, m), 7.00 (2H, s).

融点: 157-158°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0224】実施例 139

4-(4-*t*-ブチルベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化229】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (9H, s), 1.3-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.69 (4H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz).

元素分析値 C₂₈H₄₀N₂O₇S として

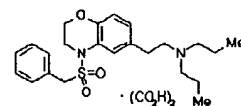
計算値: C, 61.29; H, 7.35; N, 5.11.

実験値: C, 61.02; H, 7.57; N, 5.00.

実施例 140

4-ベンジルスルホニル-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化230】



実施例 134 で得た 3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例 135 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.66 (4H, brs), 3.53 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 6.7-7.0 (2H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

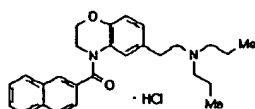
融点: 150-151°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロ

ロピルエーテル)

【0225】実施例141

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフトイル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化231】



実施例134で得た3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例135と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

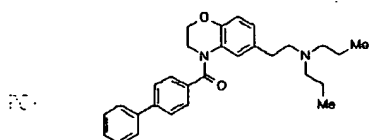
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.75 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.0-1.4 (4H, m), 1.9-2.2 (6H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 4.2 Hz), 6.5-6.9 (3H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.04 (1H, s).

融点: 165-166 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

実施例142

4-(4-ピフェニル-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン

【化232】



実施例134で得た3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例135と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

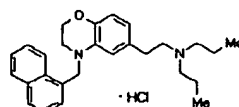
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.1-1.4 (4H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 4.04 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.38 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.6-6.9 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (6H, m).

融点: 95-96 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0226】実施例143

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(1-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化233】



実施例134で得た3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

(200 mg, 0.76 mmol)および1-クロロメチルナフタレン (400 mg, 2.29 mmol)のDMF溶液 (15 ml)に炭酸カリウム (316 mg, 2.29 mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製後、4規定塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、アセトン-ペンタンより結晶化して、表題化合物 (80 mg)をmp 177-178 °Cの結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.82 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.59 (4H, brs), 3.28 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.84 (2H, s), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.6 (4H, m), 7.7-8.0 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m).

元素分析値 C₂₇H₃₅ClN₂O · 0.5H₂Oとして

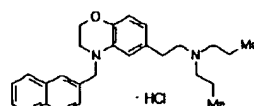
計算値: C, 72.38; H, 8.10; N, 6.25.

実験値: C, 72.24; H, 7.91; N, 6.12.

実施例144

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-4-(2-ナフチルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化234】



実施例134で得た3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩を用いて、実施例143と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

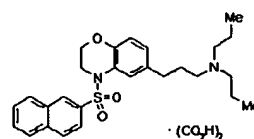
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.82 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 2.4-2.9 (8H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 4.59 (2H, brs), 6.4-6.6 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (4H, m).

融点: 169-170 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

【0227】実施例145

3,4-ジヒドロ-6-[3-(N,N-ジプロピルアミノ)プロピル]-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化235】



参考例19で得た3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン (1.0 g, 2.16 mmol)およびジプロピルアミン (263 mg,

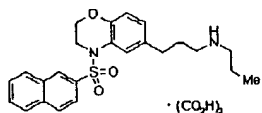
2.60 mmol)のDMF溶液 (20 ml)に炭酸カリウム (0.9 g, 6.48 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製後、酢酸エチルに溶解した。得られる溶液に1当量のシュウ酸を加えた後、溶媒を留去して表題化合物 (1.17 g)を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.8-1.0 (6H, m), 1.3-1.6 (4H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.3-2.6 (8H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.5-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

実施例 1 4 6

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(N-プロピルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン シュウ酸塩

【化 2 3 6】



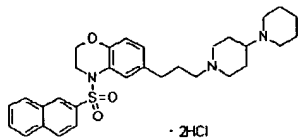
参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 1 4 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

融点: 155-156 °C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

【0 2 2 8】実施例 1 4 7

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-ピペリジノピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 2塩酸塩

【化 2 3 7】



参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 1 4 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

り、表題化合物を粉末として得た。

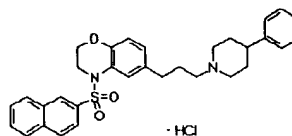
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.3-2.0 (13H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (6H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.68 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.91 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

融点: 240-241 °C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

実施例 1 4 8

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-6-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 2 3 8】



参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 1 4 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

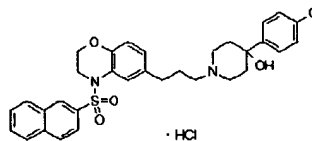
¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.6-2.2 (8H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.0-3.2 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.30 (1H, brs)。

融点: 182-183 °C (結晶化溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)

【0 2 2 9】実施例 1 4 9

6-[3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]プロピル]-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化 2 3 9】



参考例 1 9 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンをを用いて、実施例 1 4 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.0 (4H, m), 2.15 (2H, td, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.3-2.6 (4H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

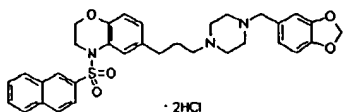
Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.7 (7H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.29 (1H, brs).

融点: 125-126 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

実施例 150

3,4-ジヒドロ-6-[3-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン]プロピル]-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 2塩酸塩

【化240】



参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

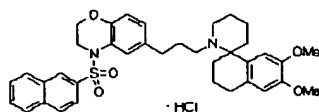
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.7-1.9 (2H, m), 2.3-2.7 (12H, m), 3.42 (2H, s), 3.68 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.94 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (2H, brs), 6.8-7.0 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

融点: 212-213 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

【0230】実施例 151

3,4-ジヒドロ-4-[3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシスピロ[ナフトレン-2(1H), 2'-ビペリジン]-2'-イル]-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン塩酸塩

【化241】



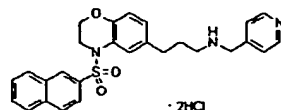
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.3-2.0 (10H, m), 2.3-2.9 (10H, m), 3.66 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.82 (6H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.56 (2H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.27 (1H, brs).

実施例 152

3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフトレンスルホニル)-6-[3-(4-ピリジルメチルアミノ)プロピル]-2H-1,4-ベンズオキサジン 2塩酸塩

【化242】



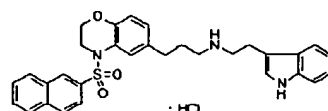
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.7-2.0 (2H, m), 2.67 (4H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.4-7.7 (3H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.28 (1H, brs), 8.53 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

【0231】実施例 153

6-[3-[2-(3-インドリルエチル)アミノ]プロピル]-3,4-ジヒドロ-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化243】



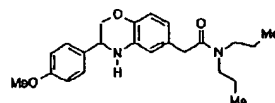
参考例 19 で得た 3,4-ジヒドロ-6-(3-ヨードプロピル)-4-(2-ナフトレンスルホニル)-2H-1,4-ベンズオキサジンを用いて、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 1.7-2.0 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.8-3.1 (4H, m), 3.67 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.0-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.8 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.18 (1H, brs), 8.27 (1H, brs).

実施例 154

N,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミド

【化244】



参考例 20 で得た N,N-ジプロピル-[4-(4-メトキシベンゼン)カルボニルメトキシ-3-ニトロフェニル]アセトアミドを用いて、実施例 133 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.0 (6H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.22 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.44

(1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz).

元素分析値 $C_{23}H_{30}N_2O_3$ として

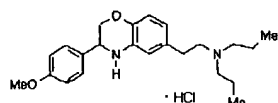
計算値: C, 72.22; H, 7.91; N, 7.32.

実験値: C, 71.91; H, 8.10; N, 7.35.

【0232】実施例155

3,4-ジヒドロ-6-[2-(N,N-ジプロピルアミノ)エチル]-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン 塩酸塩

【化245】



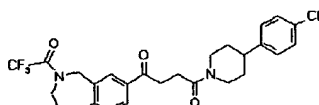
実施例154で得たN,N-ジプロピル-[3,4-ジヒドロ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]アセトアミドを用いて、実施例133と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体を、mp 85-90 °Cの粉末として得た。得られた粉末に4規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮することにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 0.91 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.5-1.8 (4H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.87 (4H, s), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.23 (1H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.4-6.6 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz).

実施例156

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-1-プタノン

【化246】



実施例130の1)で得た4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]プタノンを用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

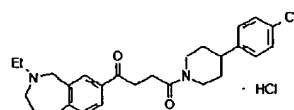
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.93 (6H, m), 2.61-2.81 (4H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.68-4.79 (3H, m), 7.13 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.88 (1H, m), 8.03 (1H, m).

融点: 153-155 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0233】実施例157

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソプタノン-1-オン 塩酸塩

【化247】



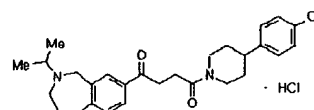
実施例130で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プタノンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.73-1.96 (4H, m), 2.51-2.89 (5H, m), 3.07 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.45-4.67 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m), 7.85 (2H, m), 10.47 (1H, m).

実施例158

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-オキソプタノン-1-オン 塩酸塩

【化248】



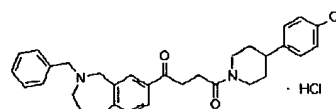
実施例130で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プタノンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.31-1.44 (6H, m), 1.55 (1H, m), 1.81-1.92 (3H, m), 2.07 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.74 (4H, m), 3.04 (1H, m), 3.24-3.30 (4H, m), 3.57 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.47-4.63 (3H, m), 7.24-7.46 (5H, m), 7.96 (2H, m), 9.89 (1H, m).

実施例159

1-(2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソプタノン-1-オン 塩酸塩

【化249】



実施例130で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プタノンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

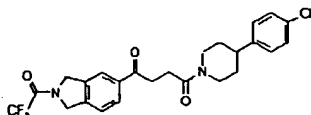
末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.74-1.85 (3H, m), 2.07 (1H, m), 2.65-2.89 (5H, m), 3.07-3.21 (6H, m), 4.08 (2H, m), 4.40-4.50 (3H, m), 4.73 (1H, m), 7.28-7.61 (10H, m), 7.96 (2H, m), 10.84 (1H, m).

【0234】実施例160

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)ブタン-1-オン

【化250】



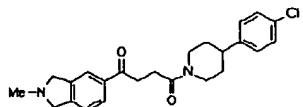
実施例132の1)で得た4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ブタン酸を用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.67 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.09 (2H, m), 7.13-7.46 (5H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

実施例161

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化251】



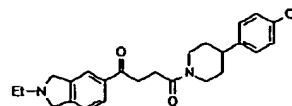
実施例132で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例16と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.31 (4H, s), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.92 (2H, m).

実施例162

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化252】



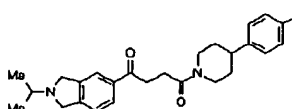
実施例132で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.26-1.62 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.80 (6H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.96 (4H, s), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

【0235】実施例163

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化253】



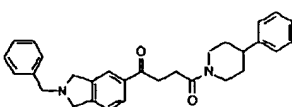
実施例132で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 5.4$ Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.61-2.82 (5H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (4H, s), 4.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.88 (2H, m).

実施例164

1-(2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

【化254】



実施例132で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-4-オキソブタン-1-オンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

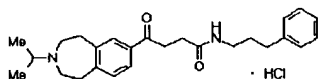
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.59-2.82 (4H, m), 3.17 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (2H, s), 3.97 (4H, s), 4.15 (1

H, d, J = 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.18, (2H, m), 7.29-7.42 (8H, m), 7.88 (2H, m).

実施例 165

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)ブタンアミド 塩酸塩

【化255】



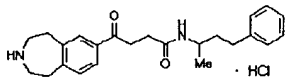
実施例 42 で得た 4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.64 (1H, m), 2.91-3.23 (6H, m), 3.60-3.79 (10H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.85 (2H, m), 11.0 (1H, m).

【0236】実施例 166

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸塩

【化256】



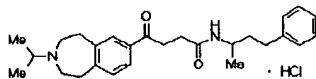
実施例 36 と同様にして表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, m), 2.50-2.60 (6H, m), 3.19 (8H, m), 3.75 (1H, m), 4.37 (1H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 9.53 (1H, m).

実施例 167

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソブタンアミド 塩酸塩

【化257】



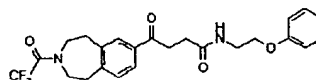
実施例 166 で得た N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-ブタンアミド 塩酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.67 (2H, m), 2.92-3.23 (6H, m), 3.57-3.79 (5H, m), 3.99-4.05 (5H, m), 7.17-7.40 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 10.97 (1H, m).

実施例 168

4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化258】



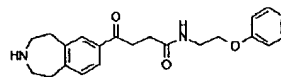
参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (4H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (4H, m), 3.78 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.23 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.78 (2H, m).

【0237】実施例 169

4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド

【化259】



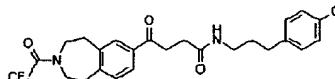
実施例 168 で得た 4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (1H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (8H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.28 (1H, m), 6.89, (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.71 (2H, m).

実施例 170

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化260】



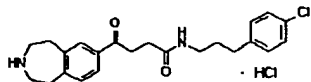
参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例 23 で得た 3-(4-クロロフェニル)プロピルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.05 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.77-3.80 (4H, m), 5.87 (1H, m), 7.09-7.28 (5H, m), 7.77 (2H, m).

実施例 171

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化261】



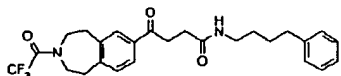
実施例 170 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.85 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.56-2.72 (6H, m), 2.96 (7H, m), 3.21-3.37 (4H, m), 5.94 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.75 (2H, m).

【0238】実施例 172

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化262】



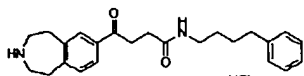
参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.70 (4H, m), 2.60 (4H, q, J = 6.6 Hz), 3.05 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 5.73 (1H, m), 7.15-7.32 (6H, m), 7.78 (2H, m).

実施例 173

4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化263】



実施例 172 で得た 4-オキソ-N-(4-フェニルブチル)-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]を用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

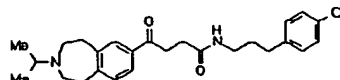
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.65 (4H, m), 2.48-2.61 (5H, m), 3.01 (8H, m), 3.26-3.49 (4H, m), 5.79 (1H, m), 7.11-7.28 (6H, m), 7.73 (2H, m).

実施例 174

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(3-イ

ソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド

【化264】



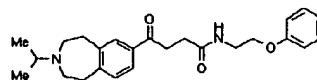
実施例 171 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-オキソ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.77 (2H, m), 2.57-2.66 (9H, m), 2.96 (4H, m), 3.23-3.34 (4H, m), 5.92 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.75 (2H, m).

【0239】実施例 175

4-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-ブタンアミド

【化265】



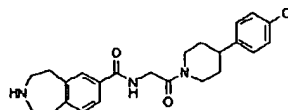
実施例 169 で得た 4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミドを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.65 (7H, m), 2.95 (4H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.23 (1H, m), 6.89 (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.71 (2H, m).

実施例 176

N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化266】



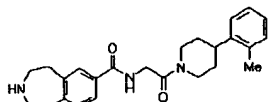
参考例 22 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1): 426.

実施例 177

N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化267】



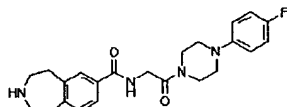
参考例 23 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 406.

【0240】実施例 178

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化268】



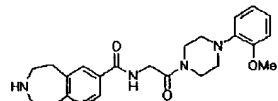
参考例 24 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 411.

実施例 179

N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化269】



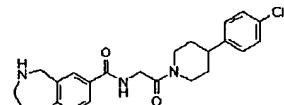
参考例 25 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 423.

実施例 180

N-[2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化270】



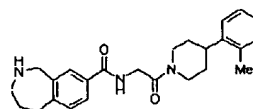
参考例 22 で得た 2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。MS(APCI) (M+1) : 426.

【0241】実施例 181

N-[2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化271】



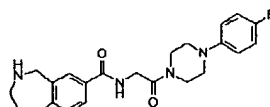
参考例 23 で得た 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 406.

実施例 182

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化272】



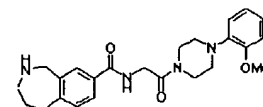
参考例 24 で得た 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 411.

実施例 183

N-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化273】



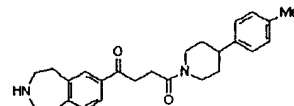
参考例 25 で得た 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルアミン 2塩酸塩を用いて、実施例 36 と同様にして表題化合物を得た。

MS(APCI) (M+1) : 423.

【0242】実施例 184

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化274】



1) 参考例 16 で得た 4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-

-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.01 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.57-2.91 (4H, m), 2.97-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.66-3.84 (4H, m), 4.05-4.19 (1H, m), 4.67-4.83 (1H, m), 7.04-7.30 (5H, m), 7.80-7.91 (2H, m). 融点: 132-134 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

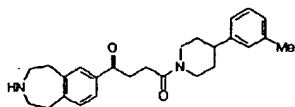
2) 上記1) で得た4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-3.04 (12H, m), 3.06-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04-4.20 (1H, m), 4.68-4.85 (1H, m), 7.05-7.24 (5H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

融点: 115-116 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)
実施例185

4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化275】



1) 参考例16で得た4-オキシノ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.01 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.56-2.93 (4H, m), 2.98-3.27 (5H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.67-3.84 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.68-4.83 (1H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.14-7.31 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

融点: 128-129 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

2) 上記1) で得た4-[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

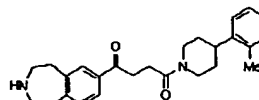
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-2.00 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.56-3.03 (12H, m), 3.05-3.26 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05-4.20 (1H, m), 4.69-4.85 (1H, m), 6.95-7.08 (3H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

融点: 91-93 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

【0243】 実施例186

4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化276】



1) 参考例16で得た4-オキシノ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-1.95 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.58-2.77 (1H, m), 2.80-3.30 (8H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-3.85 (4H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.10-7.32 (5H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

融点: 145-147 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

2) 上記1) で得た4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

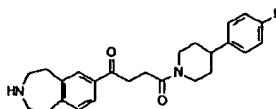
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.96 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.76 (1H, m), 2.79-3.28 (12H, m), 3.36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.08-4.24 (1H, m), 4.72-4.87 (1H, m), 7.05-7.23 (5H, m), 7.75-7.84 (2H, m).

融点: 93-95 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例187

4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化277】



1) 参考例16で得た4-オキシノ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキシノ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-2.01 (4H, m), 2.57-2.90 (4

H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65-3.84 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 6.95-7.07 (2H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

融点: 105-108 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)
2) 上記1) で得た4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

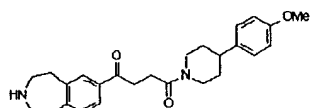
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-2.00 (5H, m), 2.57-2.90 (4H, m), 2.98 (8H, br), 3.07-3.27 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 4.06-4.21 (1H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 6.94-7.07 (2H, m), 7.10-7.24 (3H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

融点: 127-128 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

【0244】実施例188

4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

【化278】



1) 参考例16で得た4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸を用いて、実施例12と同様の操作を行うことにより、4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.74 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00-3.09 (4H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 3.67-3.83 (7H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m).

融点: 130-131 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

2) 上記1) で得た4-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノンを用いて、実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

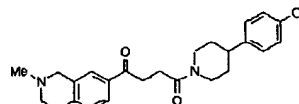
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-1.97 (5H, m), 2.58-2.77 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.7Hz), 2.97 (8H, br), 3.10-3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.7Hz), 3.80 (3H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.76-7.83 (2H, m).

融点: 99-100 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例189

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化279】



実施例13で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例16と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

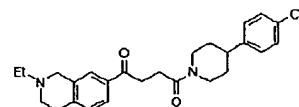
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.70 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J=12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 139-140 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0245】実施例190

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化280】



実施例13で得た4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

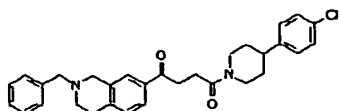
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.57-2.79 (6H, m), 2.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.97 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J=12 Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 115-116 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例191

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化281】



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

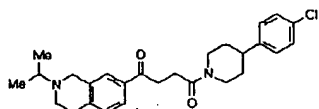
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.95 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.67 (2H, s), 3.70 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.41 (10H, m), 7.62-7.80 (2H, m).

融点: 102-103 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 192

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン

【化282】



実施例 13 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

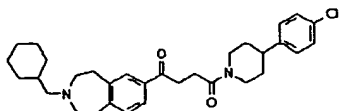
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.59-2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

融点: 113-115 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0246】実施例 193

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1-(3-シクロヘキシルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソブタン-1-オン

【化283】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と

同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

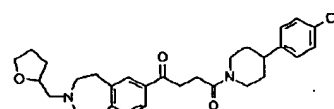
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (2H, m), 1.24 (4H, m), 1.47-1.94 (10H, m), 2.23 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.58-2.80 (5H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.96 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 140-141 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 194

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-[3-(テトラヒドロ-2-フランメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタン-1-オン

【化284】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

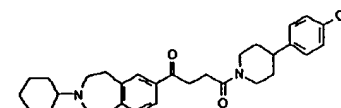
MS (ESI) (M^+): 509.

融点: 123-125 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 195

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-1-(3-シクロヘキシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン

【化285】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

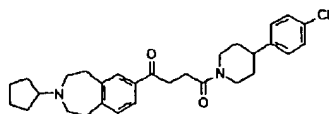
MS (ESI) (M^+): 507.

融点: 128-130 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0247】実施例 196

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジン-1-イル]-1-(3-シクロペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタン-1-オン

【化286】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

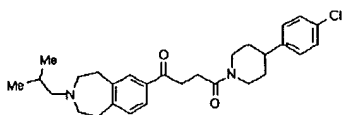
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.69 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.59-3.03 (17H, m), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 160-162 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 197

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化 287】



実施例 15 で得た 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

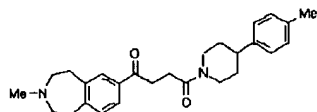
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.62 (4H, m), 1.89 (3H, m), 2.21 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.74 (6H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 137-138 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 198

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化 288】



実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末

として得た。

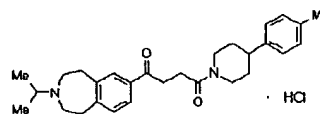
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, m), 3.23 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.35-7.11 (5H, m), 7.79 (2H, m).

融点: 111-112 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0248】実施例 199

1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン 塩酸塩

【化 289】



実施例 184 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

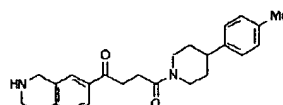
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (7H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.94-3.64 (7H, m), 4.05 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.12 (4H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, m).

融点: 180 °C (decomp.) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 200

4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オン

【化 290】



参考例 15 で得た 4-オキソ-4-[2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]ブタン酸を用いて、実施例 12 および実施例 13 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (2H, m), 1.95 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.59-2.72 (3H, m), 2.82 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.08 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.20 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

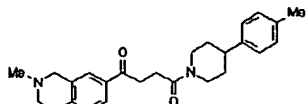
融点: 119-120 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソ

プロピルエーテル)

実施例 201

4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-オキソ-1-ブタノン

【化291】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

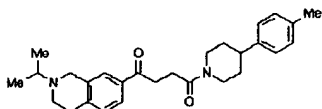
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.60-2.73 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.62 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

融点: 97-99 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

【0249】実施例 202

1-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン

【化292】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

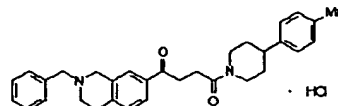
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65-2.95 (9H, m), 3.18 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.11-7.31 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

融点: 78-80 °C (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 203

1-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-4-[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブタノン 塩酸塩

【化293】



実施例 200 で得た 4-[4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ブタン-1-オンを用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

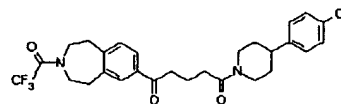
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.08-3.43 (8H, m), 3.67 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.46 (4H, m), 7.12 (4H, s), 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (3H, m), 7.67 (2H, m), 7.86 (2H, m).

融点: 72 °C (decomp) (結晶化溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 204

5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン

【化294】



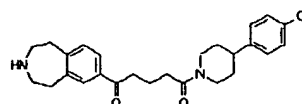
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、参考例 15 および実施例 12 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.01-3.17 (7H, m), 3.75 (4H, m), 4.04 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.82 (2H, m).

【0250】実施例 205

5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン

【化295】



実施例 204 で得た 5-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンを用いて、実施例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.58-2.75 (2H, m), 2.96 (8H, m), 3.10 (3H, m), 4.04 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.73 (2

H, m).

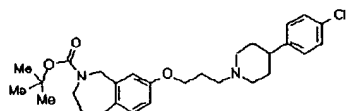
FABMS(pos) 439[M+H]⁺.

融点: 112-113 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 206

tert-ブチル 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート

【化296】



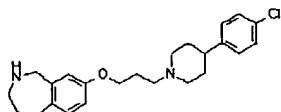
参考例 27 で得た tert-ブチル 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート (1.00g, 3.80mmol)、3-ブロモ-1-クロロプロパン (0.451ml, 4.56mmol) と炭酸カリウム (2.62g, 19.0mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を 80°C で 3 時間攪拌した。得られる溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物、および 4-(4-クロロフェニル)ピペリジン (882mg, 3.80mmol)、炭酸カリウム (2.62g, 19.0mmol)、ヨウ化ナトリウム (569mg, 3.80mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を 80°C で 3 時間攪拌した。得られる溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) により精製して、表題化合物 (1.25g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.72-1.82 (6H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.48-2.58 (3H, m), 2.88 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 6.66-6.75 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz).

実施例 207

8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

【化297】



実施例 206 で得た tert-ブチル 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボキシレート (1.10g, 2.20mmol) のトリフルオロ酢酸 (10ml) 溶液を 1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた油状物に酢酸エチ

ルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をヘキサンにより粉末として、表題化合物 (682mg) を得た。

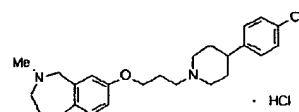
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57-2.03 (10H, m), 2.43 (3H, m), 2.78 (2H, m), 3.00 (4H, m), 3.72 (2H, m), 3.96 (2H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.36 (4H, m).

融点: 97-99 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)

【0251】 実施例 208

8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化298】



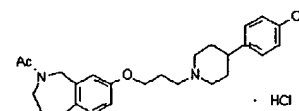
実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.71-1.80 (6H, m), 1.96-2.07 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.57 (3H, m), 2.81 (2H, m), 2.98-3.09 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 209

2-アセチル-8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化299】



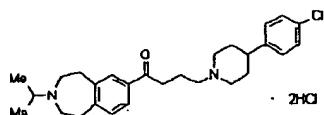
実施例 207 で得た 8-[3-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンと無水酢酸を用いて、実施例 17 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47-2.62 (4H, m), 2.75-2.95 (5H, m), 3.24 (2H, m), 3.70-3.82 (4H, m), 4.09 (2H, m), 4.57 (2H, m), 6.72-6.90 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.21-7.30 (4H, m).

実施例 210

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン 2塩酸塩

【化300】



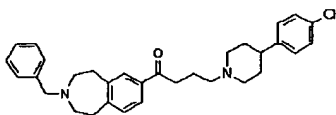
実施例34で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.62-1.74 (6H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 2.44 (2H, t like), 2.63-2.67 (2H, m), 2.89-3.05 (10H, m), 7.09-7.27 (5H, m), 7.72-7.75 (2H, m).

融点: 236 °C (decomp) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0252】実施例211

1-(3-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン

【化301】



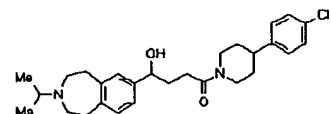
実施例34で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノンを用いて、実施例17と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.79 (6H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.43 (2H, t like), 2.61-2.65 (2H, m), 2.94-3.04 (9H, m), 3.63 (2H, s), 7.09-7.36 (10H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

融点: 99-100 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

実施例212

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール

【化302】



実施例30で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノン (0.50 g, 1.07 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に、水素

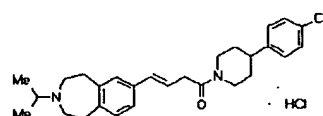
化ホウ素ナトリウム (81 mg, 2.14 mmol) を添加して、室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で分配した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, br m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.54 (2H, t like), 2.66-2.78 (6H, m), 2.89-2.93 (5H, m), 3.12 (1H, m), 3.95 (1H, br d), 4.72-4.85 (2H, m), 7.04-7.14 (5H, m), 7.30-7.31 (2H, m).

実施例213

7-[(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-ブテニル]-3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 塩酸塩

【化303】



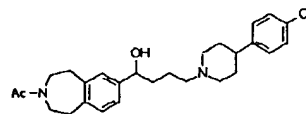
実施例212で得た4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(3-イソプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-オキソ-1-ブタノール (0.14g, 0.30 mmol) およびp-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.03g, 0.16 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を24時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、表題化合物のフリー塩基体 0.09 g を無色非晶状粉末として得た。得られた粉末を酢酸エチルに溶解し、氷冷下に4N塩酸-酢酸エチルで処理して、表題化合物 0.04 g を無色非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.50-1.71 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.57-2.72 (6H, m), 2.87-3.00 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.34 (2H, d, J = 6.2Hz), 4.01-4.07 (1H, br d like), 4.78-4.85 (1H, br d like), 6.26-6.37 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.05-7.29 (7H, m).

【0253】実施例214

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノール

【化304】



実施例33で得た1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノールを用いて、実施例212と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉

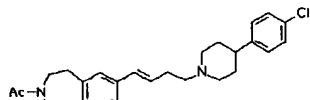
末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.27 (14H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 3.47-3.82 (4H, m), 4.64 (1H, brd, $J = 5.4\text{ Hz}$), 7.05-7.30 (7H, m).

融点: 113-114 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)
実施例 2 1 5

3-アセチル-7-[(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブテン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化305】



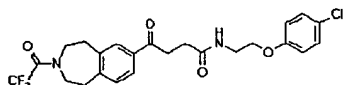
実施例 2 1 4 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノールを用いて、実施例 2 1 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.90 (4H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.39-2.58 (5H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 6.13-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J = 15.7\text{ Hz}$), 7.03-7.20 (5H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

融点: 153-155 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)
実施例 2 1 6

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化306】



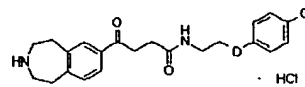
参考例 1 6 で得た 4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタン酸と参考例 2 6 で得た 2-(4-クロロフェノキシ)エチルアミンを用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.02 (4H, m), 3.32 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.62-3.69 (4H, m), 3.78 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$), 6.24 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.78 (2H, m).

【0254】 実施例 2 1 7

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキシ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化307】



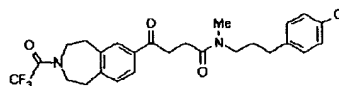
実施例 2 1 6 で得た N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 1 3 と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , フリー塩基) δ : 2.02 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.99 (8H, m), 3.33 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.66 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$), 6.31 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.70 (2H, m).

実施例 2 1 8

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミド

【化308】



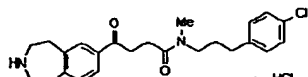
3-(4-クロロフェニル)プロピルアミン (1.69 g, 9.96 mmol) と 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.811 ml, 10.0 mmol) をギ酸 (10 ml) 中、100 $^{\circ}\text{C}$ で7時間加熱攪拌した。得られる混合液を室温に冷却後、ギ酸を留去し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣、参考例 1 6 で得た 4-オキシ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]ブタン酸 (3.4 g, 9.96 mmol) とトリエチルアミン (1.39 ml, 9.96 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中室温で30分攪拌し、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却後、シアノリン酸ジエチル (1.51 ml, 9.96 mmol) を加えた。得られる混合液を1時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) で精製し、表題化合物 1.44 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.05 (7H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.77-3.79 (4H, m), 7.10-7.33 (5H, m), 7.76 (2H, m).

実施例 2 1 9

N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキシ-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)ブタンアミド 塩酸塩

【化309】



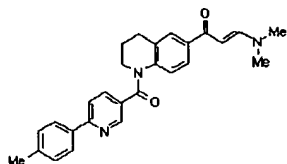
実施例 2 1 8 で得た N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-メチル-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]ブタンアミドを用いて、実施例 1 3 と同様の操作を行うことにより表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, フリー塩基) δ: 1.76-2.05 (3H, m), 2.51-2.68 (6H, m), 3.00 (7H, m), 3.24-3.41 (4H, m), 3.90 (2H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.76 (2H, m).

【0255】実施例 2 2 0

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-オン

【化310】



1) 6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンと6-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を用いて、参考例 5 と同様の操作を行うことにより、1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.93 (2H, dd, J=6.3 and 6.6Hz), 3.83 (2H, dd, J=6.1 and 6.3Hz), 7.00 (1H, d, J=9.3Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.5 and 8.3Hz), 7.83 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.3Hz), 8.01 (2H, d, J=8.1Hz), 8.59 (1H, m).

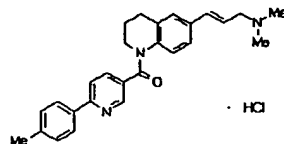
2) 上記 1) で得た 1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]エタノンを用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (2H, tt, J=6.3, 6.3Hz), 2.35 (3H, s), 2.87 (3H, br s), 2.91 (2H, t, J=6.3Hz), 3.11 (3H, br s), 3.83 (2H, t, J=6.3Hz), 5.78 (1H, d, J=12.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=12.5Hz), 7.80 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m).

実施例 2 2 1

(E)-N,N-ジメチル-3-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-アミン 塩酸塩

【化311】



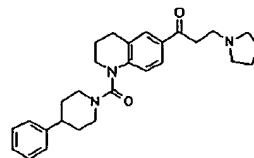
実施例 2 2 0 で得た (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[1-[[6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-2-プロペン-1-オンを用いて、実施例 4 および実施例 5 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 3.00 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=6.3Hz), 5.66 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.86 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (1H, m), 10.42 (1H, br s).

【0256】実施例 2 2 2

1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノン

【化312】



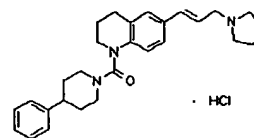
参考例 2 8 で得た 1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて、参考例 7 および参考例 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.56 (4H, m), 2.69 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 2.91 (2H, m), 3.14 (2H, dd, J=7.0 and 8.0Hz), 3.64 (2H, t, J=5.8Hz), 4.05 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.73 (2H, m).

実施例 2 2 3

1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-6-[(E)-3-(1-ピロリジニル)-1-プロペニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化313】



実施例 2 2 2 で得た 1-[1-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]-3-(1-ピロリジニル)-1-プロパノンを用いて、実施例 4

および実施例5と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.88 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.7

2 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.00 (2H, m), 6.32 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.14-7.33 (8H, m), 12.54 (1H, br s).

【0257】

製剤例1

(1) 実施例1で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg

計 120 mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用い

て打錠することにより、錠剤が得られる。

製剤例2

(1) 実施例5で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg

計 120 mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用い

て打錠することにより、錠剤が得られる。

【0258】参考例1-1 ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A)⁺RNA (クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl 、合成DNAプライマー各0.4 μM 、0.25 mM dNTPs, pfu (ストラタジーン社) DNAポリメラーゼ0.5 μl および酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μl とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社)を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0259】参考例1-2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-1で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット (ストラタジーン社)の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒地培地で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 miniprep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質 (配列番号: 3)をコードするcDNA配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

【0260】参考例1-3 ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例1-2で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース (宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-SLC-1を構築した。pAKKO-SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トローヨーボー)を培養後、PlasmidMidi Kit (キアゲン社)を用いてpAKKO-SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μgのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 × 10⁵または1 × 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0261】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/SLC-1細胞株の選択
参考例1-3で樹立されたCHO/SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 × 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0262】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシェリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当)の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μgを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0263】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定
参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAX™ DH10 B™ Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつづいて分離し、形質転換体E. coli DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090)をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体Escherichia coli DH1

0B/phSLC1L8をI F OおよびN I B Hに寄託した。

【0264】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10および11の合成DNAプライマーと配列番号：12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のパッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のパッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0265】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トーヨーボニー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1(S)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1(L)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含

むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0266】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製
参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換した*E. coli* DH5 α （トーヨーボニー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit（アマシヤムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0267】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択
参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシヤムファルマシアバイオテク

社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに 2.5×10^4 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【0268】実験例1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定
参考例1-10で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例1-4で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1×10^6 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 μM GDP(グアノシン5'-ニリン酸)、0.25 mM PM SF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注後-80°Cで保存し、使

用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171 μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液2 μl、および ^{35}S -Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 μlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20 μg/ml、 ^{35}S -Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate終濃度: 0.33 nM)。この反応液を25°Cで1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50 mM Tris-HCl緩衝液 pH 7.5) 300 μlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物とMCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)/(MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)×100として、結合阻害率(%)から化合物のIC₅₀値を算出した。

【0269】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: μM)
実施例1	0.3
実施例5	0.02

【0270】

【発明の効果】化合物(I)、(I')、(I'')、(I''')およびそれらの塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0271】

【配列表】

【SEQUENCE LISTING】

<110>; Takeda Chemical Industries, Ltd.
<120>; Melanin Concentrating Hormone Antagonist
<130>; B01176
<150>; JP 2001-116219
<151>; 2001-04-13
<150>; JP 2000-148647
<151>; 2000-05-16
<160>; 16
<210>; 1
<211>; 32
<212>; DNA
<213>; Artificial Sequence
<220>;
<223>;
<400>; 1
gtcgacatgg atctgcaaac ctcgttgctg tg 32

<;210>; 2
 <;211>; 32
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 2
 actagttcag gtgcctttgc ttctgtcct ct 32
 <;210>; 3
 <;211>; 353
 <;212>; PRT
 <;213>; Rat
 <;400>; 3
 Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45
 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220
 Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr
 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290	295	300	
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys			
305	310	315	320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr			
	325	330	335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly			
	340	345	350

Thr

<;210>; 4

<;211>; 1074

<;212>; DNA

<;213>; Rat

<;400>; 4

```

gtcgacatgg atctgcaaac ctctgtgctg tccactggcc ccaatgccag caacatctcc 60
gatggccagg ataatctcac attgccgggg tcacctcttc gcacagggag tgtctcttac 120
atcaacatca ttatgccttc cgtgttttgt accatctgtc tcttgggcat cgtgggaaac 180
tccacggtea tctttgtgtg ggtgaagaag tccaagctac actggtgcag caacgtcccc 240
gacatcttca tcatcaacct ctctgtggtg gatctgtctt tctgtctggg catgcctttc 300
atgatccacc agctcatggg gaacggcgctc tggcactttg gggaaacctat gtgcaccttc 360
atcacagcca tggacgcca cagtcagttc actagcacct acatcctgac tgccatgacc 420
attgaccgct acttggccac cgtccacccc atctctctcca ccaagttccg gaagccctcc 480
atggccaccc tggatgatctg cctcctgttg gcgctctcct tcatcagtat caccctgtgt 540
tggctctacg ccagggtcat tcccttccca gggggtgctg tgggctgtgg catccgcctg 600
ccaaacccgg acactgacct ctactggttc actctgtacc agtttttctt ggcctttgcc 660
cttccgtttg tggtcattac cgccgcatac gtgaaaatac tacagcgcat gacgtcttcg 720
gtggccccag cctcccaacg cagcatccgg ctctggacaa agagggtgac ccgcacggcc 780
attgccatct gtctgtcttt ctttgtgtgc tgggcaccct actatgtgct gcagctgacc 840
cagctgtcca tcagccgccc gacctcacg tttgtctact tgtacaacgc ggccatcagc 900
ttgggctatg ctaacagctg cctgaacccc ttttgttaca tagtgtctg tgagaccttt 960
cgaaaacgct tgggtgtgtc agtgaagcct gcagcccagg ggcagctccg cacggtcagc 1020
aacgctcaga cagctgatga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

```

<;210>; 5

<;211>; 262

<;212>; RNA

<;213>; Rat

<;400>; 5

```

gcgaauuggg uaccgggccc cccucgagg ucgacggauu cgauaagcuu gauaucgaau 60
uccugcagcc cgggggaucc gccacuagu ucaggugccu uugcuuucug uccucuccuc 120
aucagcuguc ugagcguugc ugaccgugcg gagcugcccc ugggcugcag gcuucacuga 180
caacaccaag cguuuucgaa aggucucaca gagcacuaug uacacaaagg gguucaggca 240
gcuguuagca uagcccaagc ug 262

```

<;210>; 6

<;211>; 18

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 6

```

caacagctgc ctcaaccc 18

```

<;210>; 7

```

<;211>; 18
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 7
cctggatgatc tgcctcct    18
<;210>; 8
<;211>; 1275
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 8
taggtgatgt cagtgggagc catgaagaag ggagtgggga gggcagttgg gcttggaggc   60
ggcagcggct gccaggctac ggaggaagac ccccttccca actgcggggc ttgcgtccg   120
ggacaagggtg gcaggcgctg gaggtgcccg cagcctgcgt gggaggaggg gagctcagct   180
cgggttgggg agcaggcgac cggcactggc tggatggacc tggaaacctc gctgctgccc   240
actggtccca acgccagcaa cacctctgat ggccccgata acctcacttc ggcaggatca   300
cctcctcgca cggggagcat ctctacatc aacatcatca tgccttcggt gttcggcacc   360
atctgcctcc tgggcatcat cgggaactcc acggtcatct tcgcggtcgt gaagaagtcc   420
aagctgcact ggtgcaacaa cgtccccgac atcttcatca tcaacctctc ggtagtagat   480
ctctcttttc tctgggcat gcccttcatg atccaccagc tcatgggcaa tgggggtgtg   540
cactttgggg agaccatgtg caccctcatc acggccatgg atgccaatag tcagttcacc   600
agcacctaca tcctgaccgc catggccatt gaccgctacc tggccactgt ccaccccatc   660
tcttcacga agttccggaa gcctctgtg gccaccctgg tgatctgcct cctgtgggcc   720
ctctccttca tcagcatcac ccctgtgtgg ctgtatgcca gactcatccc ctctccagga   780
ggtgcagtgg gctgcggcat acgcctgccc aaccagaca ctgacctcta ctggttcacc   840
ctgtaccagt tttcctggc ctttgccctg ccttttgtgg tcatcacagc cgcatacgtg   900
aggatcctgc agcgcgtgac gtccctcagt gccccgcct cccagcgag catccggctg   960
cggacaaaga gggtagcccg cacagccatc gccatctgtc tggctctctt tgtgtgctgg 1020
gcaccctact atgtgttaca gctgaccag ttgtccatca gccgccgac cctcaccttt 1080
gtctacttat acaatgcggc catcagcttg ggctatgcca acagctgcct caaccccttt 1140
gtgtacatcg tgctctgtga gacgttccgc aaacgcttgg tctgtcgggt gaagcctgca 1200
gcccaggggc agcttcgcgc tgcagcaac gctcagacgg ctgacgagga gaggacagaa 1260
agcaaaggca cctga                                     1275
<;210>; 9
<;211>; 422
<;212>; PRT
<;213>; Human
<;400>; 9
Met Ser Val Gly Ala Met Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
1           5           10          15
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
20          25          30
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro
35          40          45
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala
50          55          60
Thr Gly Thr Gly Trp Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly
65          70          75          80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala

```

85					90					95									
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	MeT				
100					105					110									
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser				
115					120					125									
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn				
130					135					140									
Asn	Val	Pro	Asp	Ile	Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu				
145					150					155					160				
Phe	Leu	Leu	Gly	MeT	Pro	Phe	MeT	Ile	His	Gln	Leu	MeT	Gly	Asn	Gly				
165					170					175									
Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	MeT	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	MeT	Asp				
180					185					190									
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	MeT	Ala	Ile				
195					200					205									
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg				
210					215					220									
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser				
225					230					235					240				
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe				
245					250					255									
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr				
260					265					270									
Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu				
275					280					285									
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	MeT				
290					295					300									
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr				
305					310					315					320				
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val				
325					330					335									
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser				
340					345					350									
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu				
355					360					365									
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys				
370					375					380									
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln				
385					390					395					400				
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg				
405					410					415									
Thr	Glu	Ser	Lys	Gly	Thr														
420																			

<;210>; 10

<;211>; 31

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 10

```

gtcgacatgg acctggaagc ctcgtgctg c    31
<;210>; 11
<;211>; 31
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 11
actagttcag gtgcctttgc tttctgtcct c    31
<;210>; 12
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 12
agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa ggg    33
<;210>; 13
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 13
aactagttca ggtgcctttg ctttctgtcc tct    33
<;210>; 14
<;211>; 1074
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 14
gtcgacatgg acctggaagc ctcgtgctg cccactggtc ccaacgccag caacacctct 60
gatggcccccg ataaccctac ttcggcagga tcacctcttc gcacggggag catctcctac 120
atcaacatca tcatgccttc ggtgttcggc accatctgcc tcttgggcat catcgggaac 180
tccacggtca tcttcgcggt cgtgaagaag tccaagctgc actggtgcaa caacgtcccc 240
gacatcttca tcatcaacct ctcggtagta gatctcctct ttctctctgg catgcecttc 300
atgatccacc agtcatggg caatgggggtg tggcactttg gggagaccat gtgcaccctc 360
atcacggcca tggatgcca tagtcagttc accagcacct acatcctgac cgccatggcc 420
attgaccgct acctggccac tgtccacccc atctcttcca cgaagtccg gaagccctct 480
gtggccaccc tggatgatctg cctcctgtgg gccctctcct tcatcagcat caccctgtg 540
tggctgtatg ccagactcat ccccttccca ggaggtgcag tgggctgcgg catacgctg 600
cccaaccagc aactgacct ctactgggtc accctgtacc agtttttctt ggcttttgcc 660
ctgccttttg tggatcatc agccgcatac gtgaggatcc tgcagcgcat gacgtcctca 720
gtggcccccg cctcccagcg cagcatccgg ctgcggacaa agagggtgac ccgcacagcc 780
atcgccatct gtctgtctt ctttgtgtgc tgggcacctt actatgtgct acagctgacc 840
cagttgtcca tcagccgcc gaccctcacc tttgtctact tataaatgc ggccatcagc 900
ttgggctatg ccaacagctg cctcaacccc tttgtgtaca tcgtgtctg tgagacgttc 960
cgcaaacgct tggctcctgtc ggtgaagcct gcagcccagg ggcagcttcg cgctgtcagc 1020
aacgtcaga cggtgacga ggagaggaca gaaagcaaa gcacctgaac tagt 1074
<;210>; 15
<;211>; 1283

```

<;212>; DNA

<;213>; Human

<;400>; 15

```
agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa gggagtgggg agggcagttg ggcttggagg 60
cggcagcggc tgccaggcta cggaggaaga ccccttccc aactgcgggg cttgcgtcc 120
gggacaaggt ggcaggcgt ggaggtgcc gcagcctgcg tgggtggagg ggagctcagc 180
tcggttgtgg gagcaggcga ccggcactgg ctggatggac ctggaagcct cgctgctgcc 240
cactgggtccc aacgccagca acacctctga tggccccgat aacctcactt cggcaggatc 300
acctcctcgc acggggagca tctcctacat caacatcatc atgccttcgg tgttcggcac 360
catctgcctc ctgggcatca tcgggaactc cacggtcatc ttcgcggtcg tgaagaagtc 420
caagctgcac tggtgcaaca acgtccccga catcttcac atcaacctct cggtagtaga 480
tctctcttt ctctgggca tgcccttcat gatccaccag ctcatgggca atggggtgtg 540
gcactttggg gagacctgt gcacctcat cacggccatg gatgccaata gtcagttcac 600
cagcacctac atcctgaccg ccatggccat tgaccgttac ctggccactg tccaccccat 660
ctcttccacg aagtccgga agccctctgt ggccaccctg gtgatctgcc tctgtgggc 720
cctctccttc atcagcatca cccctgtgtg gctgtatgcc agactcatcc ctttccagg 780
agggtcagtg ggctgcggca tacgcctgcc caaccagac actgacctct actggttcac 840
cctgtaccag ttttctctgg ccttgcct gcctttgtg gtcatacag ccgcatacgt 900
gaggatcctg cagcgcatga cgtctcagt ggcctccgcc tcccagcgca gcacccggct 960
gcggacaaag aggtgaccc gcacagccat cgcacatcgt ctggtcttct ttgtgtgctg 1020
ggcaccctac taigtgtac agctgaccca gttgtccatc agccgccga cctcacctt 1080
tgtctactta tacaatgcgg ccatcagctt gggctatgcc aacagctgcc tcaacccctt 1140
tgtgtacatc gtgtctgtg agacgttccg caaacgcttg gtctgtcgg tgaagcctgc 1200
agcccagggg cagcttcgcg ctgtcagcaa cgctcagacg gctgacgagg agaggacaga 1260
aagcaaaggc acctgaacta gtt 1283
```

<;210>; 16

<;211>; 420

<;212>; RNA

<;213>; Human

<;400>; 16

```
caaaagcugg agcuccaccg cggugggcgc cgcucuagcc cacuaguca ggugccuug 60
cuuucugucc ucuccucguc agccgucuga gcguugcuga cagcgcgaag cugccccugg 120
gcugcaggcu ucaccgacag gaccaagcgu uugcggaaacg ucucacagag cacgauguac 180
acaaaggggu ugaggcagcu guuggcauag cccaagcuga uggccgcauu guauaaguag 240
acaaagguga gggucgggcg gcugauggac aacuggguca gcuguagcac auaguagggu 300
gcccagcaca caaagaagac cagacagaug gcgauggcug ugcgggucac ccucuuguc 360
cgcagccgga ugcugcgcug ggaggcgggg gccacugagg acgucaugcg cugcaggaua 420
```

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷

識別記号

F I

キーワード (参考)

A 6 1 K 31/538
31/541
31/55
31/551
A 6 1 P 3/00
3/04
5/02
9/10

1 0 1

A 6 1 K 31/538
31/541
31/55
31/551
A 6 1 P 3/00
3/04
5/02
9/10

1 0 1

	9/12		9/12	
	43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
		1 2 3		1 2 3
C 0 7 D	215/12		C 0 7 D	215/12
	215/14			215/14
	223/16			223/16
				A
				B
				Z
	265/36			265/36
	401/06			401/06
	401/12			401/12
	401/14			401/14
	403/12			403/12
	405/06			405/06
	405/12			405/12
	405/14			405/14
	413/06			413/06
	413/12			413/12
(72)発明者	竹河 志郎		Fターム(参考)	4C031 BA02 BA06
	茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園			4C034 DQ01
	スクエアB棟305号			4C056 DC01 EA01 EA07 EB01 EB03
(72)発明者	麻生 和義			EC02 EC07 EC16 ED03
	大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号			4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC10
				CC14 CC15 CC19 CC29 CC34
				CC54 CC64 CC73 CC75 CC81
				DD03 DD06 DD07 DD10 DD11
				DD12 DD15 DD17 DD19 DD25
				DD54 EE01
				4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13
				BC21 BC28 BC30 BC32 BC38
				BC49 BC50 BC54 BC73 BC74
				BC88 GA02 GA07 GA08 GA09
				GA12 MA01 MA04 NA14 ZA42
				ZA45 ZA70 ZC04 ZC35 ZC41
				4C204 BB01 BB09 DB01 EB01 FB21
				GB13